UNIVERSITÉ PARIS - VAL DE MARNE

62

FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

ANNÉE 1972

THÉSE

pour

LE DOCTORAT en MÉDECINE

(diplôme d'État)

par

Jean-Claude RAPHAEL
Interne des Hôpitaux de Paris

né le 23 Juin 1941 à PARIS 16ème

Présentée et soutenue publiquement le 1972

LE FUROSÉMIDE DANS LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUE - A propos de 43 observations.

Président : Monsieur le Professeur M. GOULON
Clinique de Réanimation
Université René Descartes
Faculté de Médecine Paris-Ouest

UNIVERSITÉ PARIS - VAL DE MARNE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

ANNÉE 1972

THÉSE

pour

LE DOCTORAT en MÉDECINE

(diplôme d'État)

par

Jean-Claude RAPHAEL
Interne des Hôpitaux de Paris

né le 23 Juin 1941 à PARIS 16ème

Présentée et soutenue publiquement le 1972

LE FUROSÉMIDE DANS LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUE - A propos de 43 observations.

Président : Monsieur le Professeur M. GOULON
Clinique de Réanimation
Université René Descartes
Faculté de Médecine Paris-Ouest

PRESS-PLANS MONTGERON

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma Mère

A ma Femme

A mes Amis

Au professeur Maurice GOULON

qui a bien voulu accepter

de présider cette thèse.

Son goût du travail
est pour nous un exemple.

Au professeur Maurice COUTON

qui a bien voulu accepter

de présider cette thèse.

Son goût du travail

est pour nous un exemple.

Au professeur Maurice RAPIN

qui a essayé de nous
apprendre la rigueur.

Au professeur Maurice DAPIA

qui a essayé de nous
apprendre la rigueur.

Au professeur Daniel LAURENT

qui pendant quatre ans
a supporté notre ignorance.

A toute l'équipe de la clinique de réanimation de

l'Hopital Raymond Poincaré

Sans eux ce travail
n'aurait jamais été fait.

A mes maîtres d'internat.

Professeur D. FRITEL

Professeur M. GOULON

Professeur M. RAPIN

Professeur J. HAMBURGER

Professeur D. LAURENT

Professeur J. MATHEY

Professeur M. CARA

Nous les remercions de leur enseignement.

I N T R O D U C T I O N

Depuis la publication initiale de Cantarovitch en 1966 (9) de nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de l'effet du furosémide au cours de l'insuffisance rénale aigüe.

Dans le but de préciser cet effet nous avons comparé une série témoin de 34 malades et une série traitée de 43 malades, atteints d'insuffisance rénale aigüe confirmée.

La méthode employée sera exposée puis critiquée, les résultats analysés et comparés avec ceux de la littérature.

0

0 0

P L A N

INTRODUCTION

I - MATERIEL

- critères de sélection
- circonstances de l'I.R.A. (tableau I)

II - METHODES

A - Modalités de prescription du furosemide

B - Définition de l'état initial

1°) Type initial de néphropathie

2°) Indice de gravité

3°) Durée préalable de l'I.R.A.

C - Définition de l'état final

1°) Résultats à long terme

a/ Echec
b/ Résultats dissociés
c/ Succès

2°) Durée d'évolution

3°) Nombre d'épurations extra-rénales

D - Etude de la période de traitement

1°) Persistance de la cause

2°) Cause supplémentaire

E - Etude de l'évolution à court terme

1°) Variations de la concentration en Na et K urinaire

2°) Débit urinaire

3°) Clearance de l'urée

III - RESULTATS

A - Influence du furosemide

1°) Sur l'état final (tableau II)

2°) Sur l'évolution à court terme

a/ Variation de la concentration en NA urinaire (tableau III)

b/ Variation de la concentration en K urinaire

c/ Débit urinaire (tableau V)

d/ Clearance de l'urée (fig.1)

3°) Influence de la posologie

a/ Sur le résultat final (tableau VI et VII)

b/ Sur la natriurèse (tableau VIII)

c/ Sur le débit urinaire (tableau IX)

4°) Complications

a/ Dues à une erreur de compensation

b/ Dues à un effet toxique

B - Influence de l'état initial sur l'état final

1°) Rôle du type initial de nephropathie (tableau X)

Rapport u/P dans chaque type de nephropathie (tableau XI)

2°) Rôle de l'indice de gravité (tableau XII)

3°) Durée préalable de l'I.R.A. (tableau XIII)

C - Influence sur l'état final d'une cause supplémentaire ou d'une complication (tableau XIV)

IV - DISCUSSION

A - Critiques

1°) De la posologie employée

2°) De la comparaison des deux séries (tableau XV)

B - Analyse des résultats

1°) Analyse du groupe des succès et des échecs

2°) Analyse du groupe des résultats dissociés

3°) Place du furosemide dans l'I.R.A.

C - Comparaison de ces résultats avec ceux de la littérature

1°) Etudes cliniques (tableau XVI)

2°) Etudes expérimentales

V - PRESENTATION D'OBSERVATIONS ILLUSTRANTS :

1°) Le rôle de la volemie

2°) La signification des succès

3°) La chute secondaire de diurèse des résultats dissociés

4°) Le danger du furosemide

VI - CONCLUSIONS

VII - BIBLIOGRAPHIE

COMPARAISON D'UNE SÉRIE TÉMOIN ET D'UNE SÉRIE TRAITÉE.

I. MATÉRIEL

Soixante dix sept malades atteints d'Insuffisance Rénale Aigüe (I.R.A.) ont été étudiés à la Clinique de réanimation de l'Hopital Raymond Poincaré (Pr.Goulon), entre le 1er Mars 1969 et le 1er Mars 1972. La majorité des malades de la série témoin (34 observations) a été hospitalisée au cours des années 69-70, ceux de la série traitée (43 observations) au cours des années 71-72. Un certain nombre des résultats concernant la série traitée a déjà été publié. (24)

Cet ensemble de 77 malades a été sélectionné comme suit :

A - Seules les observations où le rapport initial de l'urée urinaire sur l'urée sanguine (U/P urée) était inférieur à 10, ont été retenues, à condition que le débit urinaire soit inférieur à 0,5 ml/mn.

En cas de flux urinaire plus important, nous n'avons retenu que les observations où la clearance de la créatinine était inférieure à 10ml/mn.

B - Seules les causes hémodynamiques d'I.R.A.ont été retenues; c'est ainsi qu'en dehors des obstacles, nous avons éliminé :

1°/ Les poussées aigües d'Insuffisance Rénale Chronique (I.R.C.) soit par l'anamnèse, soit par l'étude anatomique. En l'absence de certitude formelle, la seule présence dans les antécédents d'une maladie susceptible à priori de provoquer une Insuffisance Rénale, (Hypertension artérielle, diabète, maladie générale, poussées fréquentes d'infection urinaire), nous a amené à rejeter cette observation.

2°/ Les causes primitivement "Intra-parenchymateuses" d'I.R.A., telles que formes anuriques de Glomerulo-Nephrite Aigüe, atteinte rénale d'une maladie générale, thrombose des veines rénales, infarctus rénal

3°/ Les I.R.A. dus à une intoxication exogène.
Par contre nous avons conservé les cas où il existait une hémolyse (erreur transfusionnelle, syndrome toxi-infectieux) l'hémolyse ayant toujours été associée à un collapsus.

4°/ Nous avons enfin exigé une restitution "ad intégrum" des fonctions rénales après l'accident initial.

L'ensemble de nos observations est donc représenté par des I.R.A. survenant sur des reins normaux et secondaires à des collapsus ou des syndromes toxi-infectieux d'étiologies diverses, l'évolution ne pouvant se faire que vers la guérison ou le décès.

Le tableau I précise l'âge moyen, la répartition des sexes et les circonstances de l'I.R.A.

	SÉRIE TÉMOIN 34 MALADES	SÉRIE TRAITÉE 43 MALADES
AGE MOYEN	50 (19 - 80)	47 (15 - 82)
FEMMES	15 (44%)	23 (53%)
HOMMES	19 (56%)	20 (47%)
POST-OPÉRATOIRES	10	14
POLY-TRAUMATISES	3	8
POST-ABORTUM	3	10
POST-PARTUM	2	1
COLLAPSUS HYPOXEMIQUE	6	4
COMPLICATION INFECTIEUSE D'UNE RÉANIMATION PROLONGÉE	4	-
ANGIOCHOLITE	1	2
PÉRITONITE NON DIAGNOSTIQUÉE	1	-
COLLAPSUS CARDIOGENIQUE	1	-
INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE	1	-
INTOXICATION OXY - CARBONÉE et CRUSH SYNDROME	1	-
ARTHRITE SUPPURÉE DU GENOU	-	1
SEPTICÉMIE SANS CAUSE RECONNUE	-	1
PANCRÉATITE AIGUE HÉMORRAGIQUE	-	2

TABLEAU I - AGE - SEXE - CIRCONSTANCES DE L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUE DANS LES DEUX SÉRIES.

II. MÉTHODES

Cet ensemble de 77 malades a été séparé en deux séries, traitées par le furosemide, et non traitées. Toutes les autres thérapeutiques habituelles de l'I.R.A. (en particulier le remplissage vasculaire) ont été supposées identiques dans les deux séries.

Pour comparer nos deux séries, un certain nombre de paramètres ont dus être définis. Certains étudient l'état initial (type de néphropathie, indice de gravité, durée préalable d'I.R.A.) d'autres l'état final (résultats à long terme, durée d'évolution, nombre de séances d'épurations extra-rénales). Pendant la période de traitement, nous avons étudié la responsabilité éventuelle sur le résultat final, de la persistance d'un état septicémique, ou l'apparition d'une complication. D'autres variables enfin précisent l'évolution à court terme, telles les variations immédiates du débit urinaire, les variations de l'excrétion du sodium (Na) et du potassium (K) dans les urines, les variations des cléarances de l'urée.

Ces différents paramètres vont maintenant être précisés un par un, de même que les modalités d'utilisation du furosémide.

A. MODALITÉS DE PRESCRIPTION DU FUROSEMIDE

Le furosémide n'a été administré qu'après rétablissement d'une pression artérielle et d'une volémie normales. La volémie a été mesurée par l'albumine marquée en utilisant un volumétron, après le remplissage vasculaire et avant l'utilisation du furosémide. Mais il est certain que la notion de volémie efficace repose surtout sur des arguments évolutifs (variation de pression artérielle, de pression veineuse centrale, modifications de l'état clinique) différents d'un malade à l'autre et difficilement quantifiable.

L'emploi du furosémide chez des malades qui restaient hypovolémiques, a toujours été suivi d'un échec. De telles tentatives ont été retirées de notre série, mais seront présentées ultérieurement.

De même, avant d'utiliser le furosémide, nous avons exigé la correction de désordes hydro-électrolytiques ou acido-basique susceptibles de pérenniser une I.R.A. (14 - 30 - 32 - 54).

La voie d'administration du furosémide a toujours été veineuse. Les doses injectées varient entre 80 - 120 ou 160 mg répétées toutes les 4 ou 6 heures. Le choix des doses et de la fréquence des injections n'a pas été choisie suivant un protocole préalable.

La réponse diurétique a été suivie sur les urines de l'heure ou des 4 heures suivant l'injection. En cas d'échec, les injections de furosémide ont été rapidement abandonnées. Il n'y a pas eu de tentatives ultérieures de ré-injections. En cas de réponses diurétiques, la cure de furosémide

a été soit prolongée, soit arrêtée en cas de polyurie difficile à compenser.

La compensation des pertes hydro-électrolytiques urinaires a été faite volume par volume avec du sérum glucosé isotonique dont la composition en électrolytes (Na, K) a été adaptée aux pertes urinaires.

B. DÉFINITION DE L'ÉTAT INITIAL

L'état initial veut représenter le malade avant tout traitement. Nous avons tenu compte du type de néphropathie, de l'indice de gravité, de la durée préalable d'I.R.A.

1 - TYPE DE NEPHROPATHIE

Dans chaque série, les I.R.A. ont été séparées en forme oligo-anuriques (diurése inférieures à 400 cc par 24 heures) et en forme à diurése conservée. Nous insistons sur le fait qu'il nous faut une période d'observation de 24 heures pour parler d'anurie. Les diminutions voire les arrêts de diurèse portant sur une période plus brève ne nous paraissent pas justifier la dénomination d'anurie avec le pronostic péjoratif qui s'y attache. Hamburger exige 4 jours d'observation avant de parler d'anurie (30). Certains malades ont parfois été traités avant la 24ème heure de leur maladie. S'il ne s'agissait pas de formes à diurèse conservée, nous avons considéré que le type initial de néphropathie était inclassable.

Les formes anuriques ainsi définies, ont été subdivisées en forme anurique organique, si le rapport Na/K urinaire avant tout traitement est plus grand que 1, et en forme intermédiaire dans le cas contraire (11).

En cas d'administration préalable de drogues connues pour modifier l'excrétion sodée (mannitol, furosémide ou acide éthacrynique utilisés avant l'admission dans le service), ou de maladies particulières influant l'élimination urinaire du Na (un cas d'insuffisance surrénalienne dans la série témoin), le type initial de néphropathie a là encore, été considéré comme inclassable.

2 - INDICE DE GRAVITE

Chaque malade a été affecté d'un indice appréciant la sévérité initiale de l'I.R.A. Cet indice groupe les différents éléments intervenant dans le pronostic, tels que collapsus prolongé, hypoxie, état septicémique à hémocultures positives, troubles de la coagulation (hémolyse ou coagulation intra vasculaire disséminé), nombres d'actes opératoires précédant l'I.R.A., état préalable d'hydratation. Il tient également compte de maladies ou de circonstances connues pour favoriser l'apparition d'une I.R.A.

Ces différents éléments tiennent une place identique dans le calcul de l'indice (un collapsus prolongé par exemple est coté de la même façon qu'un trouble de la coagulation).

3 - DUREE PREALABLE DE L'I.R.A.

Nous avons eu beaucoup de difficultés à établir cette durée car la date précise du début de l'I.R.A. est habituellement mal connue, surtout lorsque les malades viennent de l'extérieur, ce qui représente la majorité de notre recrutement. L'erreur que l'on peut faire sur cette estimation est de l'ordre de 24 heures. Pour cette raison, les malades ont été séparés en deux groupes, ceux traités avant la 48ème heure, et ceux traités après la 48ème heure.

C. DÉFINITION DE L'ÉTAT FINAL

L'état final doit se comprendre comme l'évolution à long terme de la réponse diurétique et des fonctions rénales. Il tient aussi compte de la durée d'évolution et du nombre d'épurations extra-rénales (E.E.R.)

1 - RESULTAT A LONG TERME

Dans les deux séries trois types d'évolution ont pu être observées:

a) Echec

C'est-à-dire absence de réponse diurétique. L'épuration extra rénale est indispensable.

b) Résultats dissociés

C'est-à-dire augmentation significative du flux urinaire (double de la valeur initiale dans les formes à diurèse conservée), mais sans amélioration parallèle des fonctions rénales; ou réponse diurétique franche dans un premier temps mais s'amenuisant par la suite. Ces deux éventualités imposent l'épuration extra-rénale.

c) Succès

C'est-à-dire augmentation significative et durable du flux urinaire, associé à une amélioration franche des fonctions rénales évitant ainsi l'épuration artificielle.

2 - DUREE D'EVOLUTION

Il s'agit du nombre de jours nécessaires pour atteindre une clearance de l'urée à 20 ml/mn (ou une clearance de la créatinine à 40 ml/mn) et un chiffre d'urée sanguine à 0,40g °/₀₀

3 - NOMBRE D'EPURATIONS EXTRA-RENALES

Le but de l'épuration est de maintenir un chiffre moyen d'urée sanguine inférieur à 2g °/₀₀ (61). Le nombre de séances d'épurations est

donc variable d'un malade à l'autre puisqu'il dépend en partie de l'importance du catabolisme azoté. Il est néanmoins probable que sur un nombre suffisemment grand de malades, ce chiffre soit un reflet indirect de la fonction rénale.

Nous avons arbitrairement décidé que 6 heures d'hémodialyses équivalent à 48 heures de dialyse péritonéale.

La durée d'évolution et le nombre d'E.E.R. n'ont été calculés que chez les malades non décédés.

D. ETUDE DE LA PÉRIODE DE TRAITEMENT

1 - PERSISTANCE DE LA CAUSE

Nous avons relevé les observations où pendant la période de traitement persistait un état septicémique à hémoculture positive, non maitrisé par les antibiotiques.

2 - CAUSE SUPPLEMENTAIRE

De même nous avons noté les observations, où pendant cette même période apparaissait une complication (hémorragie digestive, ré-interventions, hypoxémie surajoutée etc...)

E. ÉTUDE DE L'ÉVOLUTION A COURT TERME

Nous avons étudié :

1°/ Les variations de la concentration en Na et en K des urines recueillies avant tout traitement, après remplissage vasculaire seul ou associé au furosémide.

Les résultats sont exprimés en pourcentage en utilisant la formule:

$$\frac{\text{concentration finale - concentration initiale}}{\text{concentration initiale}} \times 100$$

La concentration finale a été mesurée sur les urines des 24 heures suivant l'acte thérapeutique.

2°/ Le débit urinaire moyen des 4 heures suivant le remplissage vasculaire seul ou associé au furosémide. Les variations de débit nous apparues sans intérêt les chiffres initiaux étant très bas.

3°/ Les cléarances de l'urée n'ont pu être calculées que dans le groupe des succès. Le calcul a été fait sur les urines de 24 heures en

	NOMBRE DE MALADES		NOMBRE DE DÉCES		Durée moyenne, en jour, d'évolution par malade		Nombre de séances d'épuration - Extra-Rénale par malade	
	Témoin (34)	Traitée	Témoin (16)	Traitée	Témoin	Traitée	Témoin	Traitée
ECHEC	(18) 53%	(23) 53%	(12) 66%	(12) 52%	33	39	8,8	8,9
SUCCÉS	(9) 27%	(9) 21%	O	O	11	11,3	O	O
RÉSULTATS DISSOCIÉS	(7) 20%	(11) 26%	(4) 57%	(7) 64%	10	37	3,3	10,8

TABLEAU II - COMPARAISON DES RÉSULTATS FINAUX DANS LES DEUX SÉRIES -

appliquant la formule habituelle. Aucune précaution particulière n'a été prise quant au recueil des urines, et il est probable que des erreurs importantes existent sur la mesure du débit urinaire. D'autre part les chiffres d'urée sanguine variant d'un jour à l'autre, nous avons pris, pour calculer la cléarance, la valeur moyenne de ces deux chiffres.

Nous n'avons pas tenu compte des cléarances de la créatinine, leur nombre est malheureusement insuffisant dans la série témoin.

III. RÉSULTATS

Nous n'avons employé aucune des méthodes statistiques habituelles. Si certains chiffres apparaissent peu éloquents, c'est que nous avons été amenés à subdiviser l'ensemble de nos 77 malades en plusieurs groupes ou sous-groupes, ce qui réduit considérablement le nombre de malades dans chaque groupe. Ce travail est aussi destiné à prévoir une étude ultérieure sur une série plus grande.

Deux paragraphes seront distingués :

- Influence du furosémide sur l'évolution de l'I.R.A.
- Influence, dans les deux séries, de l'état initial sur l'état final.

A. INFLUENCE DU FUROSÉMIDE SUR L'ÉVOLUTION DE L'I.R.A.

Nous devons étudier :

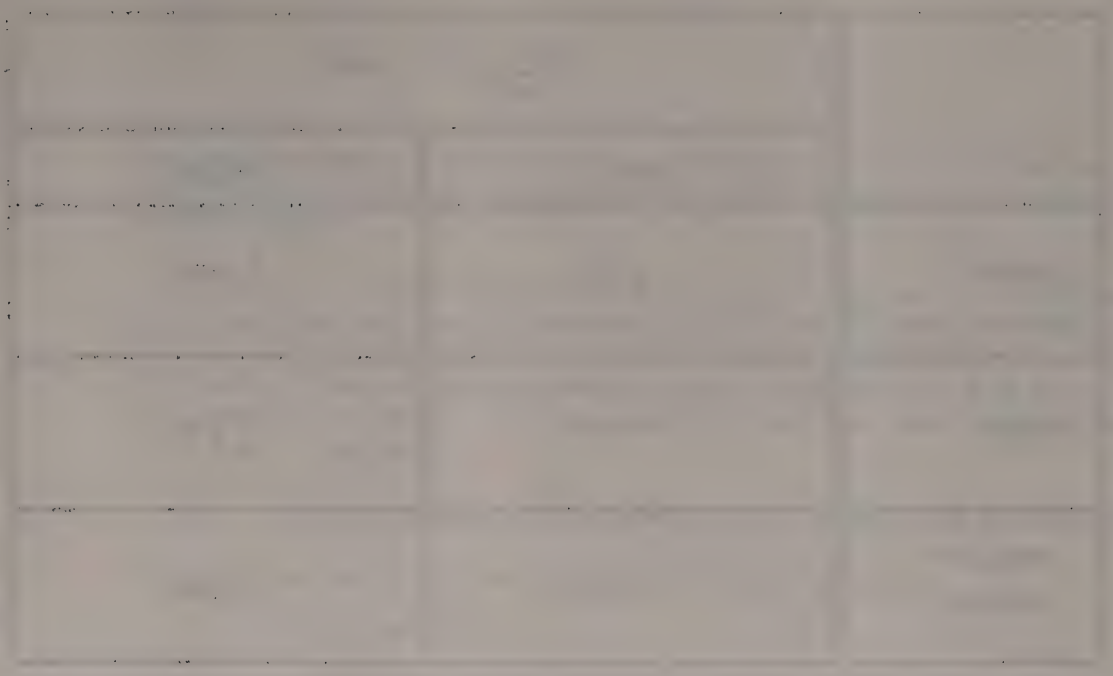
- L'influence de ce diurétique sur l'état final et l'évolution à court terme.
- Le rôle de la posologie
- Les complications

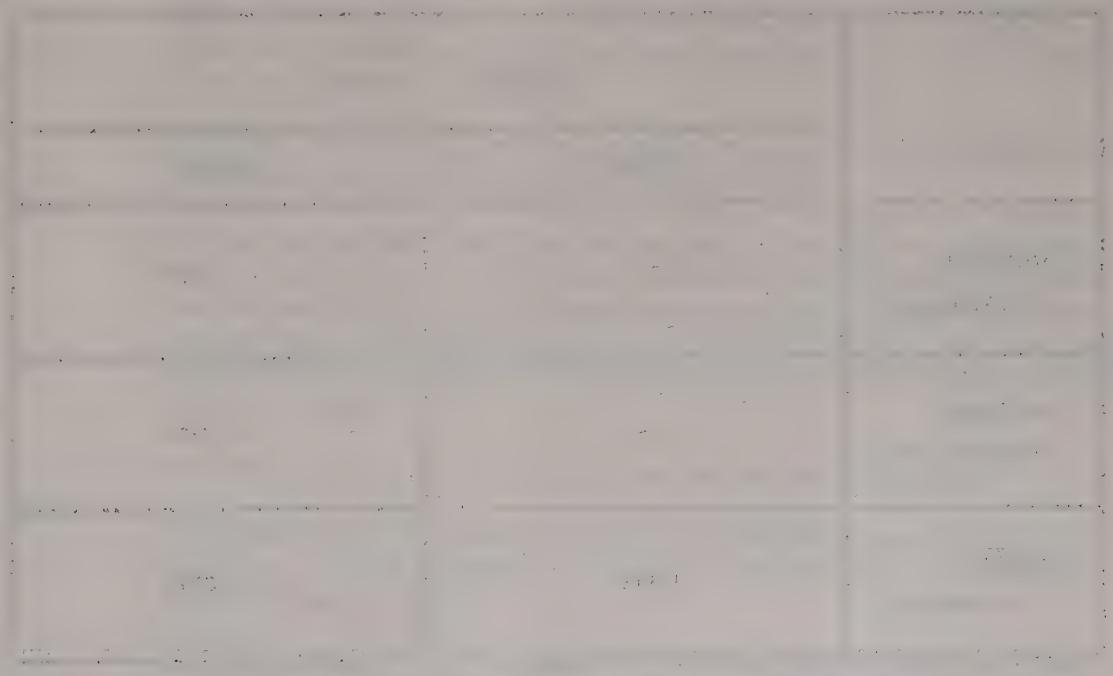
1 - INFLUENCE DU FUROSEMIDE SUR L'ETAT FINAL

Dans le tableau II nous avons comparé dans les deux séries les paramètres qui nous ont servi à préciser l'état final.

Plusieurs remarques doivent être faites à la lecture de ce tableau :

- Il n'existe pas de différence, dans les deux séries, entre la répartition des échecs, des succès, des résultats dissociés.





	$\frac{Nas - Nai}{Nai} \times 100$ *	
	TÉMOIN	TRAITÉE
ÉCHECS	+ 13%	+ 155%
SUCCÉS	+ 80%	+ 213%
RÉSULTATS DISSOCIÉS	+ 25%	+ 332%

* Le rapport $\frac{Na\,s - Na\,i}{Na\,i}$ n'a pas été calculé sur 3 malades témoins et 5 traités

* Na s : Concentration en sodium des urines des 24 heures suivant l'acte thérapeutique - (Remplissage vasculaire associé ou non au Furosémide)

Na i : Concentration en sodium des urines recueillies avant tout traitement.

TABLEAU III - VARIATION DE LA CONCENTRATION EN SODIUM URINAIRE.

	$\frac{Na\,s - Na\,i}{Na\,i} \times 100$ *	
	TÉMOIN	TRAITÉE
ANURIQUE - ORGANIQUE	− 2%	+ 115%
ANURIQUE - INTERMÉDIAIRE	+ 14%	+ 230%
DIURÉSE CONSERVÉE	+ 90%	+ 358%

* même remarque que pour le tableau III.

TABLEAU IV - INFLUENCE DU TYPE INITIAL DE NEPHROPATHIE SUR LES VARIATIONS DE CONCENTRATION EN SODIUM URINAIRE.

- La durée moyenne d'évolution et le nombre d'E.E.R. par malade, sont identiques dans les deux séries dans le groupe des échecs et des succès.

- Le groupe des résultats dissociés apparaît par contre différent dans les deux séries, le nombre d'E.E.R. et la durée moyenne d'évolution étant plus forts dans la série traitée (10,8 E.E.R. 37 jours d'évolution) que dans la série témoin (3,3 E.E.R. : 10 jours d'évolution). Il est probable que ces deux groupes ne sont pas comparables.

2 - INFLUENCE DU FUROSEMIDE SUR L'EVOLUTION A COURT TERME

a) Variation de la concentration en sodium urinaire

(tableau III)

Le furosémide augmente manifestement l'excrétion sodée, cela quel que soit le groupe considéré. Remarquons que le furosémide garde son pouvoir natriurétique même dans les formes qui seront des échecs. Le groupe échec traité augmente sa concentration en Na urinaire de 155 %, le groupe homologue de la série témoin ne l'augmente que de 13 %.

Les variations qui existent dans chaque série, entre chaque groupe, nous paraissent par contre peu significatives. Il nous parait difficile de faire un pronostic à long terme sur les variations immédiates de l'excrétion sodée induite par le furosémide. (155 % chez les 23 malades qui seront des échecs, 213% chez les 9 malades qui seront des succès). Castro (13) aboutit à des conclusions semblables.

Cela est d'autant plus vrai que le type initial de néphropathie interfère sur ces variations (tableau IV).

Ce tableau prouve que les variations d'excrétion sodée sont plus faibles dans les formes anuriques-organiques, que dans les formes anuriques intermédiaires ou les formes à diurèse conservée. Cette variation est concordante dans les deux séries, mais dans chaque groupe identique le furosémide augmente l'excrétion sodée.

b) Variation de la concentration en potassium urinaire

L'étude de ce cation nous parait moins intéressante. Son élimination est extrêmement variable d'un malade à l'autre et difficilement interprétable.

Les variations sont inverses de celles du Na dans les deux séries (plus 10 % dans la série témoin, moins 16 % dans la série traitée). Mais les écarts sont tels que ces chiffres n'ont probablement aucune signification.

	$\dot{V}_u$ ml / mn	
	SÉRIE TÉMOIN	SÉRIE TRAITÉE
SUCCÉS	1,9	4,4
RÉSULTATS DISSOCIÉS	1,6	3,3

$\overset{+}{-}\dot{V}_u$: Débit urinaire moyen des 4 heures suivant l'acte thérapeutique
(Remplissage vasculaire associé ou non au Furosémide)

TABLEAU V - INFLUENCE du FUROSÉMIDE SUR LE DÉBIT URINAIRE

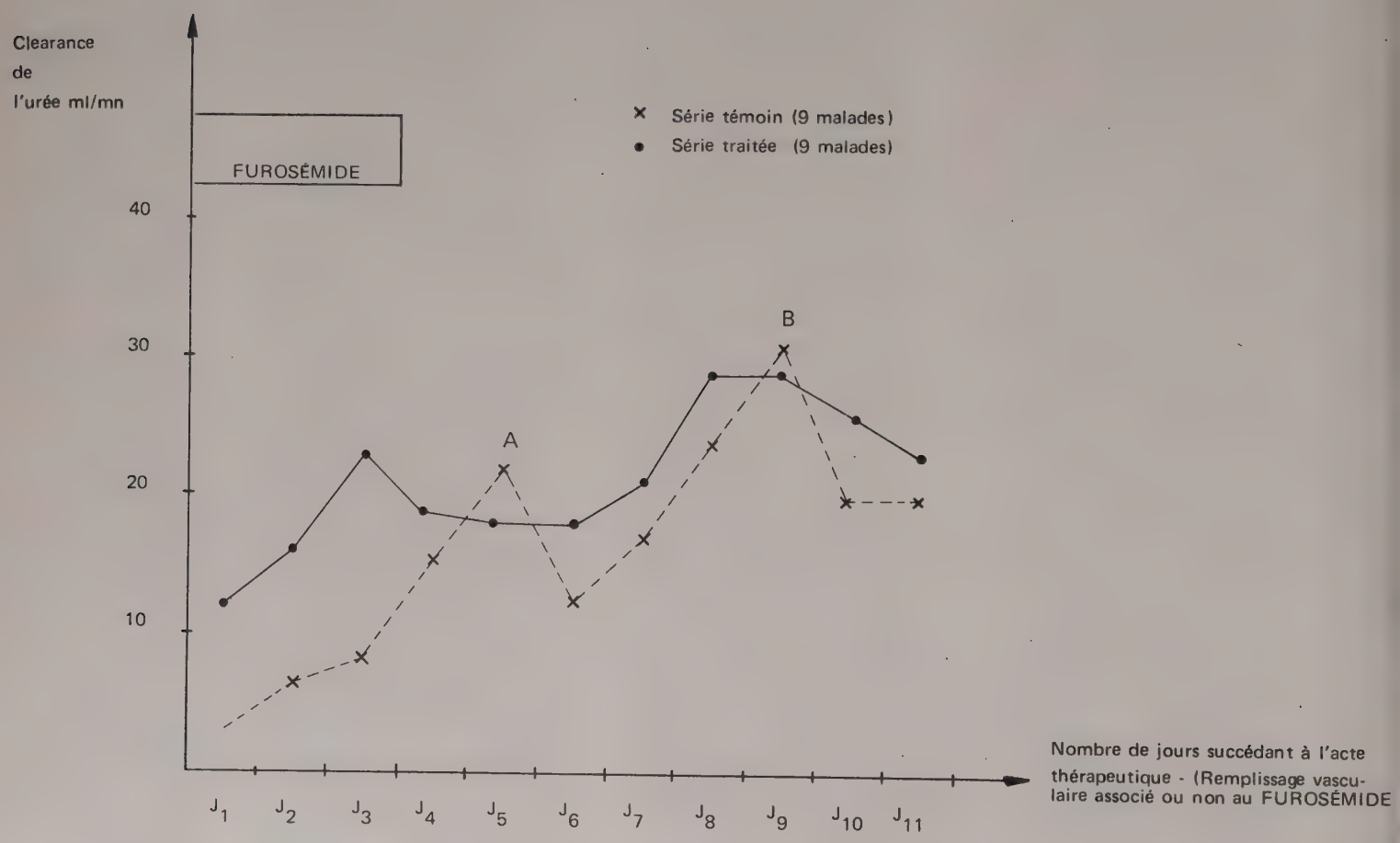


FIGURE No 1 : INFLUENCE DU FUROSÉMIDE SUR LES CLÉARANCES de L'URÉE.

	240 mg	500 mg	500 mg	1000 mg	3000 mg	5000 mg
ÉCHEC (23)	(11) 85%	(5) 100%	(2) 50%	(5) 42%	O	O
SUCCÉS (9)	(2) 15%	O	(2) 50%	(4) 33%	O	(1) 25%
RÉSULTATS DISSOCIÉS (11)	O	O	O	(3) 25%	(5) 100%	(3) 75%

. Les chiffres ( ) expriment le nombre de malades de chaque groupe.
Les % sont donnés en fonction du nombre de malades de chaque groupe défini par la dose reçue.

TABLEAU VI - INFLUENCE DE LA DOSE TOTALE RECUE SUR LE RÉSULTAT FINAL.

c) Influence du furosémide sur le débit urinaire

(tableau V)

Le chiffre moyen du débit urinaire dans les quatre premières heures, est environ le double, dans la série traitée, des valeurs de contrôle.

La réponse diurétique a, dans les 90 % des cas, succédé à la première injection de furosémide. Les 10 % restant ont répondu à la seconde.

d) Influence du furosémide sur les cléarances de l'urée.

(Fig. 1)

Cette courbe représente la moyenne des cléarances de l'urée par malade, calculée dans le groupe des succès, dans les deux séries, en fonction du nombre de jours succédant à l'acte thérapeutique (remplissage vasculaire associé ou non au furosémide).

Les chiffres de cléarance précédant l'acte thérapeutique, n'ont pu être calculés faute d'une période d'observation préalable suffisante. (rappelons que nous étudions des I.R.A. secondaires à des collapsus ou tout au moins à des hypovolémies sérieuses.)

Les accidents A et B correspondent à des malades dont l'évolution a été plus courte que la moyenne des deux groupes. Le nombre de malades pris en compte pour le calcul des cléarances n'est donc pas identique d'un jour à l'autre, il est plus faible dans les derniers jours que dans les premiers.

Dans les trois premiers jours, les cléarances des malades sous furosémide sont plus élevées que dans la série témoin. Mais la pente des deux courbes est grossièrement identique. Or, la durée moyenne de traitement par le furosémide est dans ce groupe de trois jours. Il est possible que la durée d'évolution des malades de la série traitée eut été sensiblement plus courte si le furosémide avait été maintenu plus longtemps. Cette différence de cléarance est vraisemblablement expliquée par la différence de débit urinaire.

3 - INFLUENCE DE LA POSOLOGIE

a) Sur le résultat final.

Les doses totales administrées varient entre 80 mg (une seule injection) et plus de 10 g (sur une période de 10 jours).

Le tableau VI précise la répartition du résultat final en fonction des doses totales reçues.

	80 mg (11)	120 mg (11)	160 mg (21)
ÉCHEC	(5) 45%	(6) 55%	(12) 58%
SUCCÉS	(6) 55%	O	(3) 14%
RÉSULTATS DISSOCIÉS	O	(5) 45%	(6) 28%

TABLEAU VII - INFLUENCE DE LA DOSE FRACTIONNÉE SUR LE RÉSULTAT FINAL.

	$\frac{Na\,s - Na\,i}{Na\,i} \times 100$		
	80 mg (9)	120 mg (11)	160 mg (18)
ANURIQUE ORGANIQUE	(3) + 2%	(6) + 80%	(7) + 186%
ANURIQUE INTERMÉDIAIRE	(2) + 170%	(3) + 210%	(7) + 256%
DIURÉSE CONSERVÉE	(4) + 143%	(2) + 450%	(4) + 523%
MOYENNE	1o2%	182%	287%

. Le rapport $\frac{Na\,s - Na\,i}{Na\,i}$ n'a pu être calculé chez 5 malades.

. ( ) Nombre de malade dans chaque groupe ou sous groupe.

TABLEAU VIII - INFLUENCE DES DOSES FRACTIONNÉES sur la VARIATION de CONCENTRATION en SODIUM URINAIRE dans chaque TYPE DE NÉPHROPATHIE.

Remarquons que le groupe des résultats dissociés est celui qui a reçu les doses les plus importantes (les 11 malades de ce groupe ayant reçu plus de 1000 mg de furosémide).

Ce tableau ne veut bien entendu pas dire qu'il faut donner des doses fortes pour diminuer le nombre d'échecs; du fait de notre protocole, c'est parce qu'il s'agissait d'échecs que les doses injectées ont été plus faibles, le furosémide ayant été rapidement abandonné dans cette situation.

Si la posologie du furosémide a une influence sur le résultat final, cela devrait pouvoir être démontré en étudiant les doses fractionnées, puisque la réponse diurétique, lorsqu'elle existe, apparait dans 90 % des cas après la première injection (tableau VII).

L'influence de la dose fractionnée apparait nulle:

Six des onze malades qui ont reçu des doses fractionnées de 80 mg seront des succès, par contre nous ne trouvons que 3 succès sur les 21 malades qui ont reçu des doses de 160 mg.

La proportion d'échec est à peu près identique dans les 3 groupes et aurait plutôt tendance à être plus forte dans le groupe traité à dose forte (58 %) que dans celui traité à dose plus faible (45 %).

Ces résultats, qui peuvent surprendre, nous paraissent confirmer que le furosémide ne modifie pas le résultat final.

b) Influence des doses fractionnées sur la natriurése.

Les variations de concentration en sodium n'ayant été étudiées que dans les 24 heures suivant la première injection de furosémide, il est impossible de tenir compte de la dose totale reçue. D'autre part, nous avons vu l'influence du type initial de nephropathie sur l'élimination du Na urinaire.

Le tableau VIII étudie l'influence de la dose fractionnée sur l'excrétion sodée dans chaque type de nephropathie.

Bien que le nombre de malades soit faible dans chaque sous-groupe, les doses croissantes de furosémide augmentent la concentration en sodium urinaire et cela dans chaque type de nephropathie. Le chiffre moyen de variation de la concentration en Na est de 102 % chez les 9 malades qui ont reçu des doses fractionnées de 80 mg, il est de 287 % chez les 18 malades qui ont reçu 160 mg. La progression néanmoins n'est pas linéaire, le rapport variation de concentration en Na sur la dose fractionnée reçue étant de 1,2 dans le groupe 80 mg., 1,5 dans le groupe 120 mg., 1,7 dans le groupe 160 mg.

	80 mg (6)	120 mg (5)	160 mg (9)
$\bar{V}_u$ ml/mn	3,7	3,2	4,3

TABLEAU IX - INFLUENCE DES DOSES FRACTIONNÉES sur le DÉBIT URINAIRE.

c) Influence des doses fractionnées sur le débit urinaire.

(tableau IX)

Seuls les groupes des succès et des résultats dissociés ont été retenus pour faire ce calcul.

Les résultats sont peu convainquants. Il est probable que des erreurs importantes ont du être commises sur le recueil des urines et ce tableau nous paraît ininterprétable. Signalons néanmoins que des réponses diurétiques immédiates de 8 ml/mn se retrouvent aussi bien dans le groupe 80 mg que dans le groupe 160 mg.

4 - COMPLICATIONS

Nous devons distinguer les complications secondaires à une reéquilibration hydro-électrolytique insuffisante, de celles dues à une éventuelle action toxique du médicament.

a) Complications dues à une erreur de compensation

Les pertes en eau et en électrolytes peuvent être très importantes et obligent à une compensation rigoureuse. Cela nécessite en pratique un personnel infirmier habitué à cette manoeuvre.

Sur les 20 malades de la série traitée qui ont repris une diurése, 5 ont présenté des désordres hydro-électrolytiques qui ont d'ailleurs été facilement corrigés (hypo ou hypernatrémie, hypo ou hyperkaliémie). Dans une observation, l'hypernatrémie s'est associée à une déshydratation extra-cellulaire, ce qui a nuit à l'évolution favorable que présentait ce malade.

La concentration en Na urinaire dans le groupe des succès et des résultats dissociés est grossièrement constante, ce qui aide à la compensation et est en accord avec les résultats de Beaufils (3). (en moyenne 96 meq °/₀₀ extrêmes 120,68).

Les concentrations en potassium sont plus fluctuantes (moyenne 32 meq °/₀₀ extrêmes 9,62).

Aucun trouble de l'équilibre acide-base n'a pu être imputé au furosémide.

b) Effet toxique du furosémide

Aucun effet toxique n'a été observé. Nous n'avons en particulier jamais noté de signes d'intolérance lors de l'injection, de troubles de l'acuité auditive (33, 56, 66) ou des anomalies flagrantes du métabolisme hydro-carbonné (46).

	ANURIQUE ORGANIQUE		ANURIQUE INTERMÉDIAIRE		DIURÉSE CONSERVÉE	
	TÉMOINS (8)	TRAITÉS (17)	TÉMOINS (15)	TRAITÉS (13)	TÉMOINS (9)	TRAITÉS (10)
ECHECS	(7) 87%	(14) 83%	(7) 47%	(7) 54%	(4) 44%	(1) 10%
SUCCÉS	(1) 13%	(0) 0%	(2) 13%	(3) 23%	(4) 44%	(5) 50%
RÉSULTATS DISSOCIÉS	(0) 0%	(3) 17%	(6) 40%	(3) 23%	(1) 12%	(4) 40%

- Les chiffres ( ) représentent le nombre de malades dans chaque groupe ou sous groupe.
- les % sont donnés en fonction du nombre de malades de chaque groupe défini par le type de NÉPHROPATHIE.

TABLEAU X - INFLUENCE DU TYPE INITIAL DE NÉPHROPATHIE SUR LE RÉSULTAT FINAL.

Un certain nombre de résultats sont maintenant acquis :

- Le pourcentage d'échecs, de succès, ou de résultats dissociés est identique dans les deux séries; ce pourcentage, dans la série traitée, est d'ailleurs indépendant de la dose reçue.

- La série traitée se distingue de la série témoin par une plus grande réponse diurétique et une élimination sodée plus forte; la variation de la concentration en Na est d'autant plus forte que la dose injectée a été plus élevée.

- L'effet diurétique du furosémide s'accompagne dans le groupe des succès d'une élévation plus forte des clearances de l'urée. Cet effet n'apparait que dans les trois premiers jours, ce qui correspond à la durée moyenne du traitement.

Nous allons maintenant essayer de démontrer que le furosémide a, au cours de l'I.R.A., une action somme toute assez comparable à celle qu'il a dans l'insuffisance rénale chronique (I.R.C.). Il garde son rôle diurétique à condition d'être employé à doses suffisemment fortes et à condition qu'il existe une filtration glomérulaire suffisante. Par contre, il ne modifie pas le profil spontané d'évolution d'une I.R.A. déjà constituée. Cette dernière proposition est la plus importante, pour la confirmer il faut vérifier que les deux séries sont bien comparables. Aussi, allons nous analyser dans les deux séries, les causes des échecs, des succès, et des résultats dissociés, et vérifier qu'elles sont semblables.

B. INFLUENCE DE L'ÉTAT INITIAL SUR L'ÉTAT FINAL

1 - Rôle du type initial de nephropathie

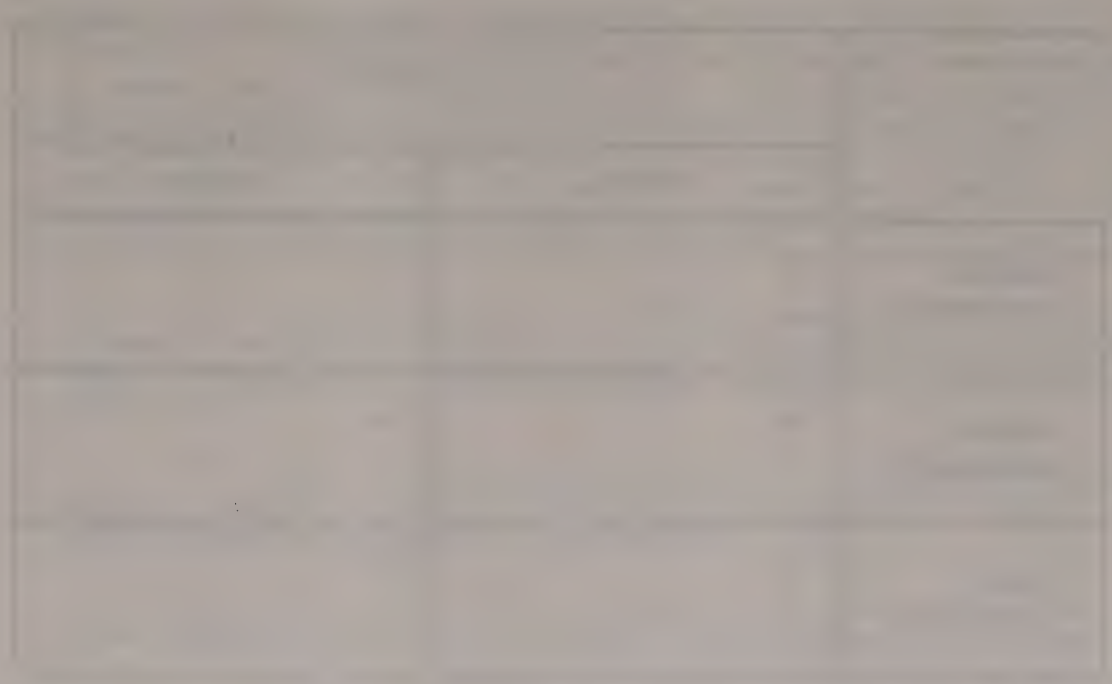
Le tableau X précise l'influence du type initial de néphropathie sur le résultat final.

Le pronostic des formes anuriques organiques, anuriques intermédiaires, ou à diurèse conservée est différent :

- Dans la série témoin, 8 anuriques avaient initialement un rapport Na/K plus grand que un. Sept de ces malades, soit 87 %, resteront anuriques.

- Dans la série traitée, 17 malades étaient atteints du même type de néphropathie. 14, soit 83 %, seront des échecs.

Les formes anuriques organiques sont donc d'un pronostic défavorable. On peut être étonné de trouver dans la série témoin une anurie organique dans le groupe des succès. Il s'agissait d'une anurie du post-partum, secondaire à une hémorragie mal compensée. Le meilleur pronostic général des anuries du post-partum (29) explique peut être ce succès.



	$U/_P$ URÉE	
	TÉMOIN	TRAITÉE
ANURIQUE ORGANIQUE	(8) 2,0	(17) 2,7
ANURIQUE INTERMÉDIAIRE	(15) 3,7	(13) 3,6
DIURÉSE CONSERVÉE	(9) 4,2	(10) 4,2

TABLEAU XI - RAPPORT $U/_P$ URÉE MOYEN, dans chaque type de NÉPHROPATHIE.

- Les malades atteints d'une forme anurique intermédiaires ont à peu près une chance sur deux de rester anurique.

7 des 15 formes intermédiaires de la série témoin seront des échecs,

7 des 13 formes intermédiaires de la série traitée seront des échecs

- Les formes à diurése conservée ont le meilleur pronostic; dans les deux séries elles représentent environ 50 % des succès.

L'ensemble de ces résultats est en accord avec ceux de la littérature. Chapman (11) a déjà montré qu'entre les formes anuriques où le rapport Na/K est plus grand que un et l'urée urinaire basse, et les formes fonctionnelles où le rein garde son pouvoir de concentration, il existe une forme intermédiaire anurique, où l'urée urinaire est basse, et le rapport Na/K inférieur à un. Dans les formes fonctionnelles la reprise de diurèse est rapide, dans les formes organiques elle est tardive, dans les formes intermédiaires la probabilité pour une reprise précoce est plus grande.

De même, les I.R.A. à diurése conservée, particulièrement fréquentes en post-opératoires ou en post traumatiques, sont considérées comme des formes où la mortalité est plus faible et l'évolution plus courte. (15, 37)

L'un de nos critères de sélection a été l'existence d'un rapport u/P urée inférieur à 10 (51). Nous avons voulu étudier ce rapport dans les trois classes de néphropathies (tableau XI).

Le rapport u/P est, dans les deux séries, plus faible dans les formes organiques que dans les formes intermédiaires ou à diurése conservée.

Eliahou (20) trouve une différence significative du rapport u/P urée entre les malades qui répondent au mannitol (u/P = 6,6) et ceux qui ne répondent pas (u/P = 2,14). En faisant un calcul identique dans la série traitée, nous trouvons que le groupe des échecs a un rapport u/P initial de 2,8 (calculé sur 23 malades) et que dans l'ensemble des succès et des résultats dissociés, le même rapport est de 6,3 (calculé sur 20 malades). L'analogie des chiffres est frappante. Nous ne pouvons que regretter de n'avoir pu calculer le rapport u/P osmoles qui, comme le précise Eliahou, est certainement un meilleur indice du pouvoir de concentration du rein.

Il apparait dans les deux séries que le résultat final dépend en grande partie du type de néphropathie. Ce qui correspond peut-être à un pouvoir de concentration différent du rein. Remarquons, dans le groupe des résultats dissociés traités par le furosémide, la proportion plus forte des formes organiques (36 %) que dans le groupe identique de la série témoin (0 %). Il est possible que, dans ce groupe, le furosémide ait transformé des formes anuriques-organiques en forme à diurése conservée.

	$\bar{I}_g$	
	TÉMOIN	TRAITÉE
ÉCHECS	(18) 3,1	(23) 3,6
SUCCÉS	(9) 2,3	(9) 2,4
RÉSULTATS DISSOCIÉS	(7) 2,9	(11) 3,4
MOYENNE	2,8	3,3

. $\bar{I}_g$: Indice moyen de gravité

TABLEAU XII - INDICE DE GRAVITÉ en fonction du RÉSULTAT FINAL.

	MALADES ADMIS avant la 48ème heure d' I. R. A.		MALADES ADMIS après la 48ème heure d' I. R. A.	
	Témoin (26)	traitée (29)	Témoin (8)	traitée (14)
ÉCHECS	(11) 42%	(13) 45%	(7) 88%	(10) 72%
SUCCES	(8) 31%	(7) 24%	(1) 12%	(2) 14%
RÉSULTATS Dissociés	(7) 27%	(9) 31%	0	(2) 14%

. Les % sont donnés en fonction du nombre de malades de chaque groupe défini par la durée probable de I.R.A.

TABLEAU XIII - INCIDENCE DU DÉLAI PRÉALABLE D'I.R.A. SUR LE RÉSULTAT FINAL:

2 - Rôle de l'indice de gravité

(tableau XII)

Dans les deux séries, l'indice de gravité du groupe des succès est plus faible que celui du groupe des échecs ou des résultats dissociés.

Par contre, l'indice de gravité du groupe des résultats dissociés est plus fort (3,4) dans la série traitée, que dans la série témoin (2,9). Ceci est un argument supplémentaire pour penser que le groupe des résultats dissociés est différent dans les deux séries.

Notons que la gravité des malades traités (3,3) est sensiblement plus forte que celle des malades témoins (2,8).

3 - Durée préalable de l'I.R.A.

Le tableau XIII met en évidence le pourcentage d'échecs, de succès, ou de résultats dissociés en fonction du nombre de malades admis avant ou après la 48ème heure d'I.R.A.

Dans les deux séries, la probabilité pour qu'un malade reste anurique est d'autant plus grande qu'il est vu tard. Il est en effet logique de penser que le remplissage vasculaire a d'autant plus de chance d'influer le pronostic d'une I.R.A. qu'il est fait tôt. Le rôle de l'hypovolémie, comme facteur favorisant ou aggravant de l'I.R.A., ne prête pas à discussion (2, 18, 44). L'effet du furosémide est ici indissociable de l'effet du remplissage vasculaire. Il nous semble que, si certains auteurs observent des réponses diurétiques d'autant plus favorables que le furosémide est administré tôt, ceci n'est à l'évidence pas du au furosémide mais plutôt au remplissage vasculaire qui a précédé son emploi. Nous imaginons d'ailleurs mal, en pratique clinique, un protocole qui ferait la différence entre ces deux effets.

Teschan (62), grace à un protocole expérimental fait chez le rat, montre que le mannitol n'a plus aucune action sur l'évolution de l'I.R.A. s'il est employé deux heures seulement après l'injection de méthémoglobine. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature de preuves semblables concernant le furosémide; mais le délai d'efficacité de ce diurétique ne devrait pas être très différent. Combien de malades sont-ils vus avant les deux premières heures d'installation de leur I.R.A. ? Dans notre série, aucun.

Par contre, parmi les malades que nous présentons, un certain nombre ont eu un remplissage vasculaire précoce, mais le furosémide n'a pu être administré qu'après la 48ème heure du fait d'un état hémodynamique resté longtemps instable. Malgré cette injection tardive, la réponse diurétique a pu être positive.

La majorité des malades de Fries (21,22) ont eu une réponse diurétique alors que le traitement avait été commencé tard.

En pratique, l'indication du furosémide ne doit pas être

	CAUSE PERSISTANTE		CAUSE SUPPLÉMENTAIRE		ASSOCIATION DES DEUX	
	TÉMOIN	TRAITÉE	TÉMOIN	TRAITÉE	TÉMOIN	TRAITÉE
ECHEC	(11) 73%	(12) 64%	(5) 45%	(6) 43%	(5) 71%	(5) 71%
SUCCÉS	O	(2) 10%	(1) 10%	(2) 14%	O	O
RÉSULTATS DISSOCIÉS	(4) 27%	(5) 26%	(5) 45%	(6) 43%	(2) 29%	(2) 29%

. Les % sont donnés en fonction du nombre de malades de chaque groupe, défini par une cause persistante, une cause supplémentaire ou leur association.

TABLEAU XIV - INFLUENCE SUR LE RÉSULTAT FINAL, d'une CAUSE PERSISTANTE - ou d'une COMPLICATION.

rejetée sous prétexte que l'I.R.A. est vue tardivement. Ces réponses diurétiques tardives doivent s'interpréter comme une évolution spontanément favorable de la maladie, le furosémide favorisant la diurése mais ne la provoquant pas.

C. INFLUENCE SUR L'ÉTAT FINAL D'UNE CAUSE PERSISTANTE OU D'UNE COMPLICATION

(tableau XIV)

- Si nous comparons les échecs et les succès dans les deux séries, ce tableau confirme que les malades appartenant au groupe des succès sont atteints de maladie de gravité moindre, où l'état septicémique initial est souvent contrôlé, où les complications sont relativement rares, celles-ci n'étant jamais associées à une cause initiale persistante.

- Si nous comparons le groupe des échecs et des résultats dissociés, il apparaît que dans ce dernier groupe, les causes persistantes sont moins fréquentes, alors que la fréquence des complications est identique.

Que la persistance d'un état septicémique aggrave lourdement le pronostic d'une I.R.A. nous parait évident (37,69), que, dans cette situation, l'injection de furosémide soit, dans la majorité des cas, dénuées de toute efficacité parfaitement logique.

IV. DISCUSSION

La méthode que nous venons d'employer sera critiquée, les résultats analyses et comparés avec ceux de la littérature.

A - CRITIQUES

Ces critiques concernent :

- la posologie employée

- la comparaison des deux séries

1°/ Critiques de la posologie employée.

Les doses conseillées dans la littérature sont extrêmement variables, allant de 500 mg/24 heures à 3200 (10) voire 6000 mg/24 heures (59) Certains utilisent une perfusion continue (10, 22), d'autres des injections fractionnées (3, 59) qui augmentent l'efficacité de ce diurétique (17).

Les doses que nous avons employées sont plus faibles en particulier dans le groupe des échecs, puisque sur les 23 échecs, 11 malades ont reçu des doses inférieures à 240 mg. On pourrait logiquement nous repro-

cher d'avoir employé une posologie insuffisante.

Deux réponses peuvent être faites à cette critique :

- L'influence de la dose fractionnée semble être nulle sur le résultat final. Or la durée d'action du furosémide étant courte (57, 64, 65), c'est bien sur les variations de doses fractionnées que nous devrions observer des variations de résultat. Beaufils, bien que partisan de l'efficacité du furosémide, note de la même façon que lorsqu'une dose est inefficace, une dose plus forte l'est aussi.

- Si le groupe des échecs se caractérise par l'absence de réponse diurétique, nous avons été frappés d'observer une augmentation de la concentration en sodium urinaire beaucoup plus forte dans la série traitée (155 %) que dans la série témoin (13 %). Le furosémide dans cette situation particulière augmente la concentration en Na urinaire sans augmenter la diurèse. Sur un rein normal, l'effet diurétique du furosémide s'explique par l'inhibition de la réabsorption sodée au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henle (8, 19, 60) et du tube proximal (6, 53). Tout se passe ici, comme s'il existait une dissociation entre l'effet diurétique et natriurétique de cette drogue, probablement parce que la filtration glomérulaire est trop faible.

Quel qu'en soit le mécanisme, cette remarque nous semble prouver que les doses injectées ont été suffisantes pour avoir un effet tubulaire. D'autre part, cette dissociation pourrait confirmer que le mécanisme de l'anurie n'est pas une réabsorption excessive d'eau (25, 67).

2°/ Critiques concernant la comparaison des deux séries.

La comparaison des deux séries d'I.R.A. est à priori difficile; cette maladie est particulièrement différente d'un cas à l'autre, dans son mécanisme et dans son pronostic.

En restreignant notre étude aux I.R.A. secondaires à des collapsus ou des syndromes toxi-infectieux, nous avons essayé de sélectionner un ensemble de malades homogène. La diversité des étiologies rend cette tentative en grande partie illusoire.

- Les deux séries ont été étudiées pendant des périodes de temps différentes. Le recrutement du service s'est vraisemblablement modifié entre les années 69 et 72. Les septicémies post-abortum et les I.R.A. post-traumatiques sont en particulier plus fréquentes dans la série traitée.

- La volémie est un facteur particulièrement important dans le pronostic d'une I.R.A. Nous avons vérifié que la masse sanguine et la pression artérielle avant l'emploi du furo-

	CHIFFRE MOYEN DE PRESSION ARTÉRIELLE EN cm. de Hg	CHIFFRE MOYEN DE MASSE SANGUINE (ml/Kg)
ÉCHECS	(23) 11,7	(12) 74
SUCCÉS	(9) 11,6	(3) 69
RÉSULTATS INTERMÉDIAIRES	(11) 12,3	(5) 71

. Les chiffres ( ) donnent le nombre de malades sur lequel la moyenne a été établie.

TABLEAU XV - CHIFFRES MOYENS DE PRESSION ARTÉRIELLE SYSTOLIQUE ET DE MASSE SANGUINE après remplissage vasculaire et avant l'emploi du Furosémide.

sémide étaient comparables dans chaque groupe de la série traitée. (tableau XV)

Il nous est par contre impossible d'affirmer que les malades de la série témoin ont eu un remplissage vasculaire identique à ceux de la série traitée.

Pour ces raisons, nous avons multiplié dans les deux séries les paramètres étudiant la sévérité de l'I.R.A. Chacun d'eux pris individuellement est probablement sans valeur. L'indice de gravité n'est, par exemple, qu'une estimation grossière; les éléments du pronostic qu'il regroupe ne sont pas hiérarchisés. Néanmoins, si chacun de ces éléments est en lui même sans valeur, la concordance de leur rôle dans les deux séries est significative.

Ceci nous amène à l'analyse des résultats.

B - ANALYSE DES RESULTATS

1°/ Analyse du groupe des succès et des échecs.

Le pourcentage d'échec ou de succès dans les deux séries est identique (53 % d'échecs dans la série témoin, 53 % dans la série traitée; 27 % de succès dans la série témoin, 21 % dans la série traitée). Ce résultat final dépend dans les deux séries :

- Du type initial de néphropathie, les formes anuriques organiques étant toujours plus fréquentes dans les échecs que dans les succès.

- De l'indice de gravité, plus grand dans les échecs.

- De la persistance d'un état septicémique, ou de son association avec une complication, cette dernière situation n'étant jamais retrouvée dans les succès.

Même en mettant en doute la comparativité des deux séries, nous devons admettre que des causes identiques produisent des effets semblables, que le furosémide ne modifie pas le résultat final, qu'il existe une forte probabilité pour que les succès aient été observés dans des formes de gravité moindre qui, spontanément, auraient évoluées vers une guérison tout aussi précoce.

Dans les deux séries, les deux groupes des échecs sont parfaitement comparables en ce qui concerne la durée d'évolution (33 jours dans la série témoin, 39 dans la série traitée) et le nombre d'épurations extra-rénales (8,8 dans la série témoin, 8,9 dans la série traitée).

L'administration de furosémide n'a pas modifié l'évolution des échecs traités par rapport aux échecs témoins.

2°/ Analyse du groupe des résultats dissociés

Les malades appartenant à ce groupe sont différents dans les deux séries :

- La proportion de formes anuriques organiques, est plus fréquente dans la série traitée (36 %) que dans la série témoin (0 %).

- L'indice de gravité est plus fort dans la série traitée (3,4) que dans la série témoin (2,9).

- Le nombre d'épurations et la durée d'évolution sont plus grands dans la série traitée (10,8 E.E.R.; 37 jours d'évolution) que dans la série témoin (3,3 E.E.R.; 10 jours d'évolution).

Il est possible que le furosémide ait permis d'obtenir des réponses diurétiques chez des malades qui spontanément auraient été des échecs; Le pourcentage peu différent des résultats dissociés dans les deux séries (20 % dans la série témoin, 26 % dans la série traitée) n'étant pas interprétable puisque les deux groupes ne sont pas comparables. Il ne s'agit là que d'une hypothèse, qui doit être confirmée sur une série plus grande.

Si le furosémide a favorisé une réponse diurétique, ceci ne s'est pas accompagné d'une amélioration parallèle de la fonction rénale, le nombre d'E.E.R. du groupe des résultats dissociés étant même plus élevé que celui des échecs.

Néanmoins, il est indiscutable que la trnsformation d'une forme anurique en forme à diurése conservée présente de nombreux avantages, en particulier celui de pouvoir assurer un apport calorique important.

Les réponses diurétiques que nous avons observées dans ce groupe ne sont pas obligatoirement définitives. Sur onze malades, six sont ultérieurement devenus anuriques, malgré la prolongation de la cure de furosémide. L'explication de la chute secondaire de diurése est, chez quatre malades, évidente (la diminution du flux urinaire étant contemporaine de la récidive du processus infectieux); chez les deux restants aucune cause n'a été retrouvée; en particulier, aucune modification de l'état hémodynamique. D'autres observations seraient nécessaires avant de conclure à un "épuisement" de l'effet du furosémide.

3°/ Place du furosémide dans l'I.R.A.

Si le furosémide n'a qu'un rôle modeste dans l'évolution d'une I.R.A., son emploi ne doit pas pour autant être abandonné.

Il augmente indiscutablement le débit urinaire et l'excrétion sodée de la série traitée, permet tant un régime hydrique plus souple, un apport calorique et protidique plus large (38).

AUTEURS	Nombre de malades étudiés	Nombre d'échecs %	Type d' I.R.A.	CRITERES D'EFFICACITE	Posologie . (I.V.)	COMPLICATIONS	COMMENTAIRES de l'AUTEUR
BEAUFILS (3)	90	sur 43 malades 17 - 39%	. $\dot{V}_u$ < 10 cc/heure ou . Clearance de la créatinine 10ml/mn . Toutes causes	- Court terme (débit urinaire, débit Na - K, clearance osmopaire H_2O libre - urée) - Long terme (Clearance urée - créatinine) Nbre d'épurat.extra-rén. Nbre de malades dialysés	160 mg tt les 6 heures Injection directe	. Hypoacousie transitoire (1) . Eruption allergiques (2) . Bouffées de chaleur (3)	- Réponse d'autant plus favorable que traitement commencé tôt. - Susceptible d'entraîner une diurèse chez les anuriques. - diminue le nombre de malades dialysés.
BERONIADE (4)	12	2 - 17%	ANURIQUE	SERIE TEMOIN	60 à 480 mg	-	DIMINUTION du nombre de jours d'anurie et du nombre d'heures d' hémodialyse.
CANTAROVITCH (9)	28	3 - 11%		Comparaison avec une série témoin de 20 malades.	600 mg/24 h. Perfusion	O	DIMINUTION du nombre de jours d'anurie et du nombre de jours d'I.R.A.
CANTAROVITCH (10)	47	?	. $\dot{V}_u$ < 400 cc/24 H. . Résistant au MANNITOL	Trois séries : - témoin (13) - doses fixes (19) (600mg/24 h.) - Doses croissantes (15)	600mg ou de 100 à 3200mg/ 24 h. Perfusion	Bourdonnements d'oreilles	DIMINUTION du nombre de jours d'anurie et du nombre de dialyse dans la série traitée; cela étant d'autant plus net que la dose injectée a été plus forte.
CASTRO (13)	14	8 - 57%	. $\dot{V}_u$ < 400 cc/24 h. . Résistant au mannitol . Densité urinaire 1015 - Natriurèse normale ou augmentée . Toutes causes	- Débit urinaire immédiat	500mg/24 h perfusion	-	-

DESMONTS (16)	8	?	$U/_p < 10$ Anurique 4 Intermédiaires 4 Organiques	Débit urinaire	20 mg tt les heures	O	Succès dans les anuries récentes
FRIES (21, 22)	22	9 - 24%	Anurique . $V_u <$ 200 cc/24 h ou diurèse conservée	Débit urinaire	500 mg/24h	O	Résultats d'autant plus efficace que l'on est près de la reprise de diurèse. E.E.R. souvent nécessaire.
HUMBERT (36)	22	8 - 33%	Oligo - Anurique	Débit urinaire	125 mg tt les 3 heures	-	Traitement doit être appliqué tôt. Peut éviter E.E.R.
OLMER (50)	24	20%	-	débit urinaire	100 à 600 mg/24 h	-	-
SULLIVAN	3	1			80 à 1600 mg maximum 6000 mg	O	-

TABLEAU XVI

La place du furosémide dans l'I.R.A. est donc peu différente de celle qu'il a dans l'insuffisance rénale chronique (23, 27, 40, 47, 48,49). L'intérêt de son emploi réside dans la conservation de ses propriétés diurétiques en présence d'une filtration glomérulaire basse. Mais il existe une limite à son efficacité qui est justement le taux de filtration glomérulaire. En cas de filtration trop basse, il perd ses propriétés diurétiques tout en conservant son pouvoir natriurétique.

Dans le groupe des succès, l'augmentation de diurése s'est accompagnée d'une élévation des cléarances de l'urée.

Dans le groupe des résultats dissociés, les cléarances n'ont pas été calculées. Elles auraient été sans signification compte tenu des séances de rein artificiel, mais le nombre élevé d'épurations qu'ont subi les malades de ce groupe laissent à penser que le furosémide n'a guère modifié les fonctions rénales.

Il est vraissemblable que les propriétés du furosémide dépendent du nombre de glomérules restant fonctionnels (68). Nous n'avons trouvé aucun argument clinique prouvant qu'il était capable d'en modifier le nombre, étant bien entendu, que nous n'avons étudié que le cas d'une I.R.A. déjà constituée et relativement ancienne.

C - COMPARAISON DE CES RESULTATS AVEC CEUX DE LA LITTERATURE

Le rôle du furosémide dans l'I.R.A. a été précisé par des études cliniques ou expérimentales.

1°/ Etudes cliniques.

Le tableau XVI regroupe les principales références bibliographiques et les résultats de leurs auteurs.

Ce tableau nous incite à plusieurs remarques :

- Le rôle de la volémie est admis par tous. Les complications sont rares.

- Certains signalent que le furosémide entraine une réponse diurétique là où le mannitol avait échoué.

- Les posologies employées, les critères d'efficacité, le mode de sélection de l'I.R.A., le type de malades étudiés sont très différents d'une publication à l'autre.

- Il est évident que la récupération d'une diurèse chez un anurique n'est pas pour cela la preuve de l'efficacité du furosémide. De même, l'évolution des cléarances n'a de signification que comparée à une série témoin; nous émet-

tons d'ailleurs quelques doutes quant à la signification des cléarances lorsqu'elles sont basses.

- L'argument de Beaufils (3) qui interprète la diminution du pourcentage de malades dialyses comme un effet favorable du furosémide, peut être critiqué. D'autres raisons peuvent modifier ce pourcentage : le recrutement d'un service n'est pas constant au cours des années, la gravité des malades admis peut-être variable.

En 1964, Powers (52), présentait le même argument pour prouver que le mannitol employé de façon quasi systématique en per-opératoire évitait l'apparition ultérieure d'une I.R.A. Nous ne pensons pas que, depuis cette date, le nombre d'anuries post-opératoires tendent vers zéro, bien que la pratique de cette drogue soit très répandue.

- La moins mauvaise méthode d'étude est la comparaison d'une série traitée avec une série témoin. Les résultats de Cantarovitch sont pourtant parfaitement opposés aux notres.

Un de ses critères d'efficacité est le nombre de jours d'anurie d'une série témoin, d'une série traitée par une dose fixe de 600 mg et d'une série traitée par des doses croissantes géométriquement jusqu'à un maximum de 3200 mg/24 heures. La durée moyenne de l'anurie est de 15 jours dans la série témoin, de 11,7 jours dans la série traitée par une dose constante, de 5,7 jours dans la série traitée à dose croissante. Ceci doit probablement s'interpréter comme étant un pourcentage plus grand de reprise de diurèse chez les malades traités à dose forte.

En supposant que les malades des trois séries ne sont pas comparables, la corrélation des résultats avec la posologie reste un argument très fort pour l'efficacité du furosémide. Il serait en effet tout à fait absurde de vouloir imaginer que les malades de la série témoin sont justement les plus graves, ceux traités à 600 mg intermédiaires, et ceux traités à doses fortes les plus bénins.

Nous reconnaissons les arguments de Cantarovitch, mais nos résultats sont différents.

2°/ Etudes expérimentales.

Les protocoles expérimentaux étudiant l'action du furosémide au cours d'une I.R.A. sont encore peu nombreux.

Montoreano et coll. (45) provoquent chez le chien une I.R.A. par l'injection de méthémoglobine. L'administration intra-veineuse de 8mg/kg de furosémide après la première et la seconde heure d'anurie, provoque une réponse diurétique et une élimination sodée plus importantes que dans la série témoin. Le pourcentage de glomérules fonctionnels (mesuré de façon indirecte) est plus grand chez les chiens traités. L'activité renine plasmatique

des chiens anuriques non traités s'élève, alors qu'elle tend à diminuer chez les chiens traités.

Schroder et Gessler (55), par contre, ne trouvent pas de modifications de la filtration glomérulaire induite par le furosémide, au cours d'une insuffisance rénale aigüe provoquée chez le rat par un collapsus hémmoragique, ou l'injection d'hématine.

Stone et Stahl (58) démontrent que le furosémide est capable de s'opposer à la chute de flux sanguin rénal et de filtration glomérulaire secondaire à une hémorragie. Il ne s'agit pas là en fait d'une I.R.A. authentique.

L'expérimentation étudie le rôle prophylactique du furosémide. La question étant ici de savoir si le furosémide injecté avant, ou précocement après, l'induction d'une I.R.A. est capable de diminuer la probabilité pour que celle-ci apparaisse, ou sa gravité. Le problème des cliniciens est différent puisque dans la majorité des cas, l'I.R.A. date au mieux de plusieurs heures, souvent de plusieurs jours.

Il est concevable d'imaginer un protocole qui, en pratique clinique, viserait à préciser le rôle prophylactique du furosémide. Mais comme le rappelle Powers (52) puis Luke (43) le risque d'apparition d'une I.R.A. est relativement faible; pour que les résultats soient significatifs, il faudrait comparer deux séries groupant un nombre très élevé de malades.

Le nombre de preuves expérimentales étant faible, d'autres arguments sont habituellement donnés pour suggérer que le furosémide pourrait modifier l'évolution d'une I.R.A.; mais il s'agit là d'hypothèses.

- La première hypothèse est que l'anurie s'explique par une diminution primitive du flux sanguin cortical. Nous ne pouvons donner ici que quelques références récentes concernant cet immense chapitre de physiologie rénale (1, 12, 28, 34, 39).

Le coupe renine-angiotensine pourrait jouer un rôle important dans le déterminisme de cette ischémie corticale (7, 26).

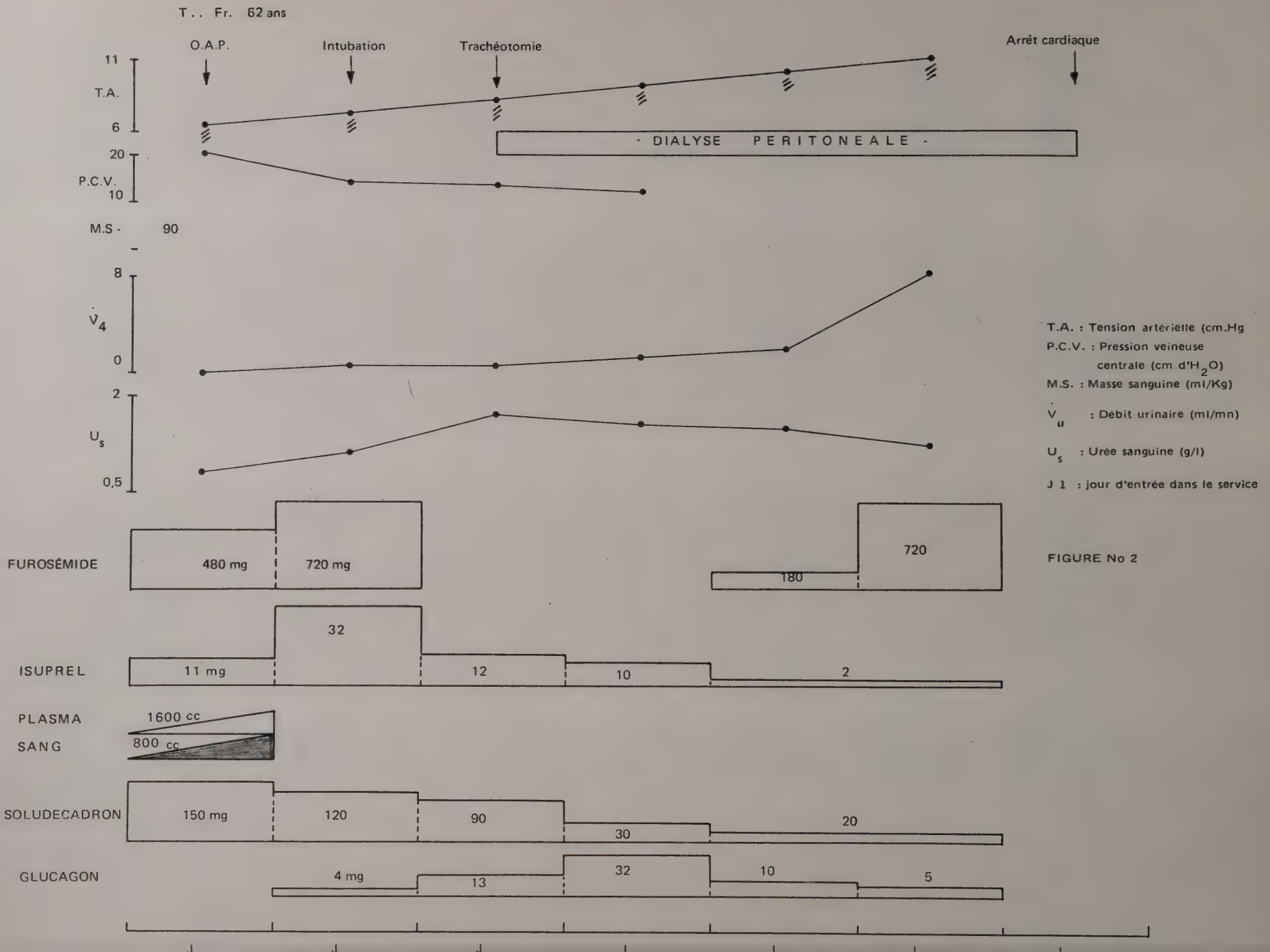
- La seconde hypothèse est qu'une drogue douée d'une action vaso-dilatatrice sur le cortex rénal devrait être d'un emploi bénéfique dans toutes les circonstances où le flux sanguin tend à baisser, à fortiori dans l'I.R.A.

Or, le furosémide augmente le flux sanguin rénal sur un rein normal, en diminuant les résistances vasculaires intre-rénales (41), ce qui le différencie des autres salidiurétiques (35). Birtch et coll. (5) précisent la redistribution de flux sanguin induite par le furosémide chez le chien. Les résistances du cortex juxta-médullaire et de la médullaire externe sont augmentées, la vaso-dilatation portant essentiellement sur le cortex externe. Ludens (42) observe une vaso-constriction de la patte d'un chien, après emploi du furosémide, cette vaso-constriction est d'autant plus intense

que le furosémide est injecté près du rein; elle disparait après nephrectomie. Cet auteur émet l'hypothèse que l'action vaso-motrice périphérique du furosémide pourrait passer par l'intermédiaire du système renine-angiotensine.

Malheureusement nous n'avons pas trouvé de protocoles expérimentaux appréciant d'éventuelles modifications de flux sanguin rénal au cours d'une I.R.A. constituée. D'autre part le furosémide augmente la sécrétion de renine lorsqu'il est employé à doses fortes (63), on comprend mal son rôle protecteur au cours de l'I.R.A. et les constatations de Montoreano.

En conclusion, comme les faits cliniques, il nous semble que les faits expérimentaux ne peuvent à l'heure actuelle apporter de preuves formelles d'une action prophylactique ou curatrice du furosémide au cours d'une I.R.A. Trop d'inconnues existent sur la physio-pathologie de l'I.R.A., le rôle de la renine-angiotensine, pour que la place du furosémide puisse être clairement définie.



T.A. : Tension artérielle (cm.Hg
P.C.V. : Pression veineuse centrale (cm d'H_2O)
M.S. : Masse sanguine (ml/Kg)
$\dot{V}_u$: Débit urinaire (ml/mn)
U_s : Urée sanguine (g/l)
J 1 : jour d'entrée dans le service

FIGURE No 2

V. PRESENTATION D'OBSERVATIONS.

Dix observations de la série traitée vont maintenant être présentées.

Ces observations sont destinées à illustrer :

- le rôle de la volémie
  (obs. 1 et 2)
- la signification des succès
  (obs. 3 - 4 - 5 - 6 - 7)
- la chute secondaire de diurése des résultats dissociés
  (obs. 8 - 9)
- le danger du furosémide
  (obs. 10)

Observation n° 1 T.F. 62 ans

RESUME -

Collapsus majeur par septicémie à klebsielle. I.R.A. oligo-anurique. Inefficacité du furosémide tant que persiste le collapsus. Une tentative ultérieure amène une reprise spectaculaire de la diurèse après 4 jours d'anurie. Arrêt cardiaque brutal. Décès.

ANTECEDENTS -

Asthme grave compliqué d'un état de mal en 1957 ayant déjà conduit à la trachéotomie.

Insuffisance respiratoire chronique.

Traitement au long cours par les corticoïdes.

HISTOIRE ACTUELLE (Fig. 2)

Le 28-8-71 apparition brutale dans la soirée d'un frisson intense, suivi d'une diarrhée profuse, de vomissements, survenant quelques heures après l'ingestion de mayonnaise. Le lendemain la persistance de la fièvre, l'existence d'un collapsus, motivent l'hospitalisation de Madame T.. dans le service. (J 1)

A L'ARRIVEE

Collapsus majeur (T.A. 6 de maxima), état septicémique avec frissons, hémoculture positive à une klebsielle, la même klebsielle sera retrouvée dans les selles. La porte d'entrée de cette septicémie n'est pas évidente, une origine abdominale sera suspectée devant l'importance de la diarrhée et une défense de l'abdomen prédominant dans l'hypocondre gauche; mais jamais prouvée avec certitude.

I.R.A. obligo-anurique

flux urinaire voisin de zéro

urée sanguine 0,70 g par 1.

urée urinaire 1g par 1.

Na/K 26/71 meq par 1.

Le problème immédiat est en fait le traitement de ce collapsus d'une rare intensité. Le remplissage tenté à J 1 n'aboutit qu'à une élévation de la P.V.C. (pression veineuse centrale) à 22 cm d'eau qui s'accompagne de signes cliniques et radiologiques d'oedème pulmonaire. L'isuprel à fortes doses, le soludecadron, puis à partir de J 2 le glucagon seront alors employés.

L'anurie persiste, et le furosémide (120 mg toutes les 6 heures) s'avère sans aucune efficacité. Il est arrêté au bout de 48 heures. Une dialyse péritonéale est posée à J 3.

Durant les trois premiers jours d'évolution la situation hémodynamique est toujours aussi mauvaise (T.A. inférieure à 8 de maxima); de plus un certain nombre de complications vont survenir.

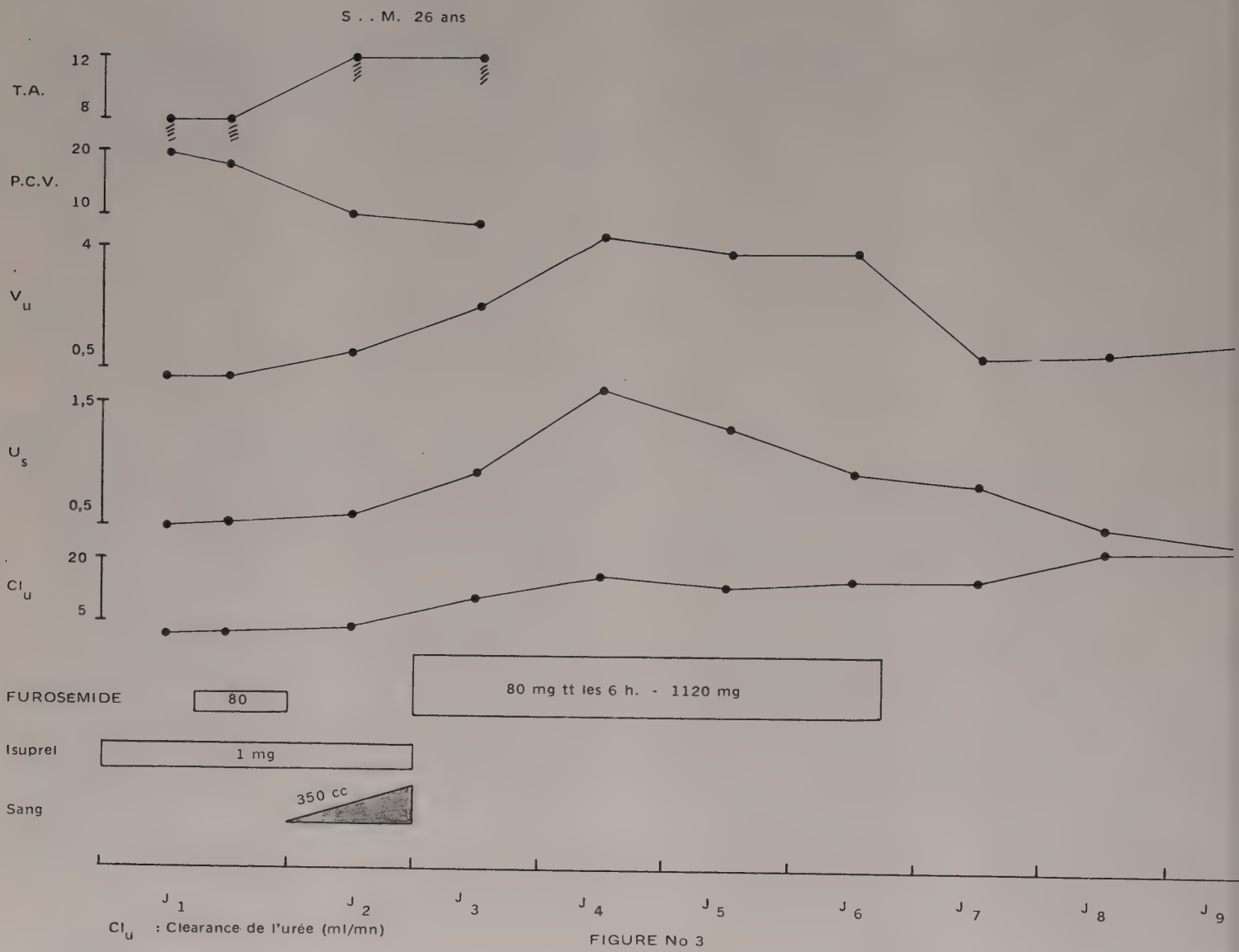
- fibrillation ventriculaire à J 2 nécessitant massage cardiaque et choc électrique.

- troubles ventilatoires à J 3 imposant la trachéotomie.

- troubles ischemiques des deux membres supérieurs, incitant à l'héparinothérapie.

A partir de J 4, une amélioration est notée qui se confirmera dans les jours suivants. Une nouvelle cure de furosémide est tentée aux mêmes doses et à la même fréquence que la première. Elle est suivie cette fois d'une diurèse abondante et particulièrement surprenante après quatre jours d'anurie.

Décès à J 7 lors d'un arrêt cardiaque brutal et irréversible. La vérification n'a pu être pratiquée.



Cl_u : Clearance de l'urée (ml/mn)

FIGURE No 3

COMMENTAIRES

- L'inefficacité du furosémide dans les premières heures de l'évolution, illuste bien que cette drogue ne peut avoir d'efficacité tant que persiste un collapsus. En effet les mêmes doses faites chez la même malade, à un moment où la situation cardio-vasculaire est indiscutablement plus satisfaisante, aboutissent à une franche réponse diurétique.

- Remarquons cette efficacité en dépit d'une durée préalable d'I.R.A. importante (plus de 4 jours).

- Aucun lien de cause à effet ne peut être raisonnablement soutenu entre l'évolution favorable du débit urinaire et l'injection de furosémide. La reprise, étonnante de diurése après 4 jours de collapsus pouvant aussi bien s'interpréter comme la conséquence bénéfique du traitement cardio-vasculaire. Cette observation à notre avis fort intéressante est malheureusement incomplète du fait de l'issue brutale; d'autre part la dialyse péritonéale qui est restée en place rend impossible le calcul des clearances.

Observation N° 2 S.M. 26 ans

RESUME -

I.R.A. à diurése conservée du post- abortum. Septicémie à Proteus.Collapsus.

Première tentative de furosémide : échec (mauvaise situation hémodynamique). Deuxième tentative : augmentation franche du flux urinaire. Pas d'épuration extra-rénale. Guérison au bout de 9 jours.

ANTECEDENTS -

Une grossesse avec accouchement normal.

HISTOIRE ACTUELLE : (fig. 3)

- Grossesse de deux mois.

- Deux tentatives avortives par sonde (le 17-11-70 et le 21-11).

- Le 22, apparition de frissons et de fièvre; métrorragies.

- Curetage le 23-11 au matin (sous antibiothérapie par Cyclines). Au decours du curetage, frissons, collapsus et baisse du débit urinaire.

- Hospitalisation dans le service dans la nuit du 23 (J 1)

A L'ARRIVEE

I.R.A. à diurése conservée avec :

- flux urinaire : 0,4 ml/mn
- urée sanguine : 0,50 g/l
- urée urinaire : 4 g/l

rapport Na/K : 30/41 meq/l

Collapsus (T.A. : 7/5), cyanose des extrémités et des lèvres, battements des ailes du nez; mais pression veineuse centrale élevée (20cm d'eau). Avait reçu avant son admission 4 flacons de sang et 8 flacons de Plasma.

Coagulation intra-vasculaire disséminé, clinique et biologique (Plaquettes : 38.000; Facteur V : 40 %; Fibrinogène : 2 g; Recherche positive des produits de dégradation du Fibrinogène).

Du fait de cette pression veineuse centrale élevée, une injection de Furosémide est faite (80 mg en I.V. direct) qui ne modifie pas le flux urinaire, mais augmente l'excrétion sodée (Na/K : 75/24).

Ce n'est en fait qu'à J2 que la situation hémodynamique s'améliore (T.A.: 12/7; P.V.C. : 10), probablement grace à la perfusion d'Isuprel.

Dans le même temps, l'apyrexie est obtenue par l'association Totapen (8g) et Gentamycine (80 mg/24 h.)

Dès lors le flux urinaire augmente, 1 ml/mn, sans modification significative de la clearance de l'urée.

A J3, une nouvelle tentative de Furosémide est faite, devant l'élévation de l'urée sanguine, à la dose de 80 mg toutes les 6 heures. Cette fois la réponse est franche, avec augmentation de la clearance de l'urée. Cette thérapeutique sera poursuivie jusque dans la matinée de J6. Compensation par glucose Iso avec 4 gr Na Cl et 1 g de K Cl par litre.

L'évolution ultérieure sera sans problème; La guérison obtenue à J 9 (urée sanguine : 0,40; clearance de l'urée : 22 ml/mn), sans séquelle ultérieure (clearance de la créatinine à la sortie : 52 ml/mn).

COMMENTAIRES -

A/ L'échec de la première tentative s'explique très certainement par un mauvais état hémodynamique.

B/ Là encore, il est très difficile de savoir si l'augmentation du flux urinaire et des clearances de l'urée est due au Furosémide, ou n'est que l'évolution normale de la maladie.

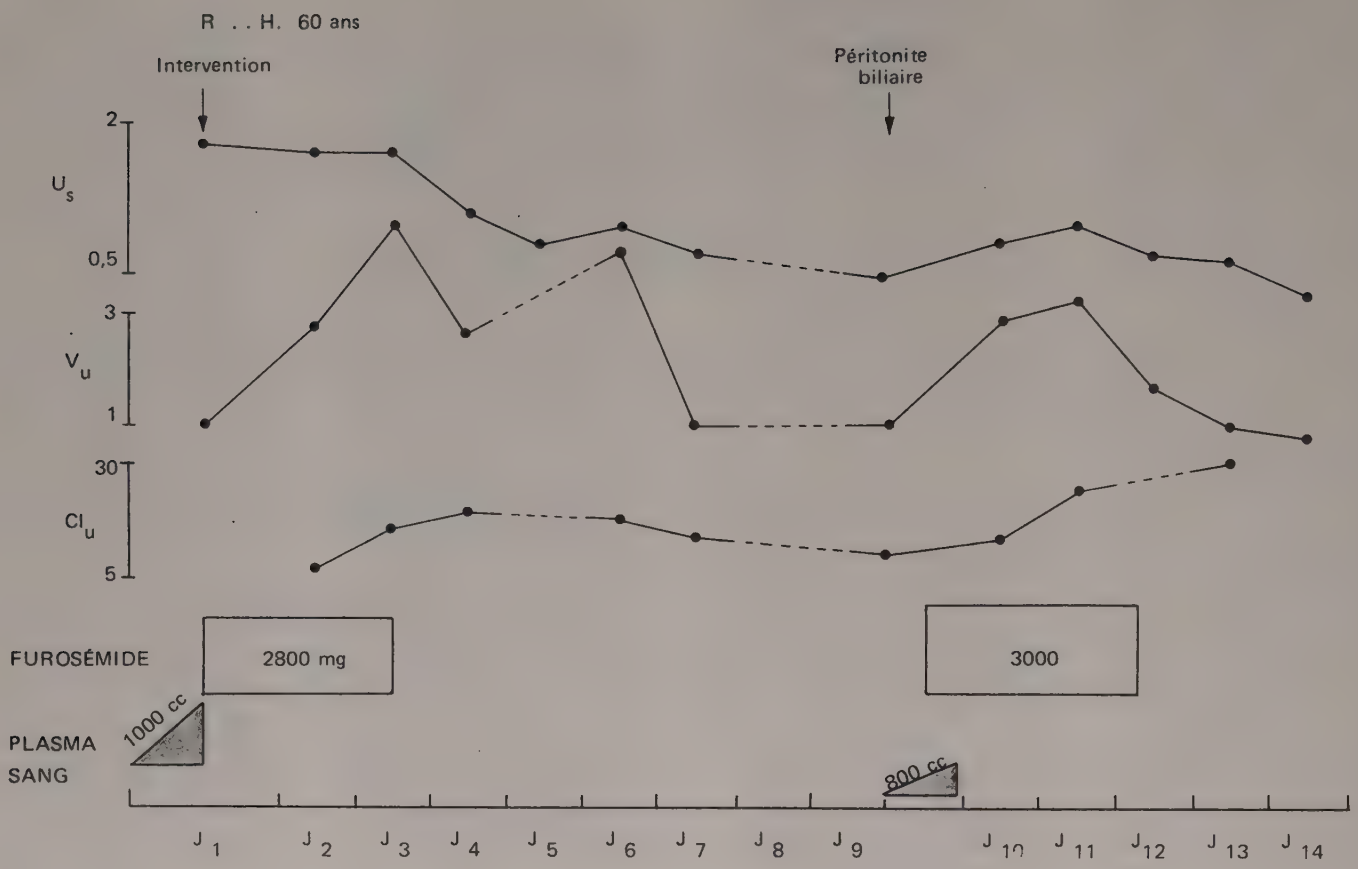

R . . H. 60 ans
Intervention
Péritonite biliaire
2
0,5
U_s
3
1
V_u
30
5
Cl_u
FUROSÉMIDE
2800 mg
3000
PLASMA
SANG
1000 cc
800 cc
J 1
J 2
J 3
J 4
J 5
J 6
J 7
J 8
J 9
J 10
J 11
J 12
J 13
J 14

FIGURE No 4

Observation N° 3 R.H. 60 ans

RESUME -

I.R.A. à diurése conservée secondaire à une hernie inguinale étranglée compliquée dans un deuxième temps d'une péritonite biliaire. Guérison après Furosémide.

ANTECEDENTS -

- Hernie inguinale connue depuis de nombreuses années
- Diabète facilement équilibré par les sulfamides
- Pas de notion d' I.R. antérieure.

HISTOIRE ACTUELLE : (fig. 4)

- Le 12-11-71, apparaissent des douleurs abdominales et des vomissements.

- Le 18-11-71, l'aggravation nette de l'état général, avec arrêt des gaz et des matières, une pyrexie à 38°5, et une chute de la tension à 8/5 motivent son hospitalisation à la Clinique Ste Isabelle (Dr RETTORY), où le diagnostic de hernie inguinale étranglée est porté. Le lendemain matin, la tension artérielle s'est normalisée après deux flacons de Plasma; mais le débit urinaire reste bas (30cc en 12 h), malgré la perfusion de 500 ml de Mannitol à 10 %, l'urée sanguine est élevée (1,60 g/l). Cet état rénal motive son hospitalisation dans le service le 19-11-71.

A L'ARRIVEE -

Dès l'admission le remplissage est poursuivi par du Plasma (1000 cc); l'aspect clinique, la pression veineuse centrale à 0, la masse sanguine relativement basse (60 ml/kg), et surtout le contexte clinique étant très en faveur d'une hypovolémie.

Le flux urinaire s'élève alors à 2 ml/mn, mais l'I.R.A. est certaine :

- urée sanguine : 1,70 g/l
- urée urinaire : 4 g/l
- avec Na/K : inférieur à 1

En même temps que l'intervention est décidée (faite le 19-11 au soir), le Furosémide est prescrit (120 mg toutes les 4 heures). Le flux urinaire s'élève immédiatement, atteignant 2,7 ml/mn à J 2, 7 ml/mn à J 3; les concentrations urinaires en sodium et potassium passent de 20 et 10 meq °/₀₀ à 102 et 19 °/₀₀.

A partir de J2, les clearances de l'urée s'élèvent régulièrement, et l'urée sanguine baisse (cf.tableau). Du fait des grands débits urinaires obtenus, le Furosémide est arrêté dans la matinée de J3. Le débit urinaire

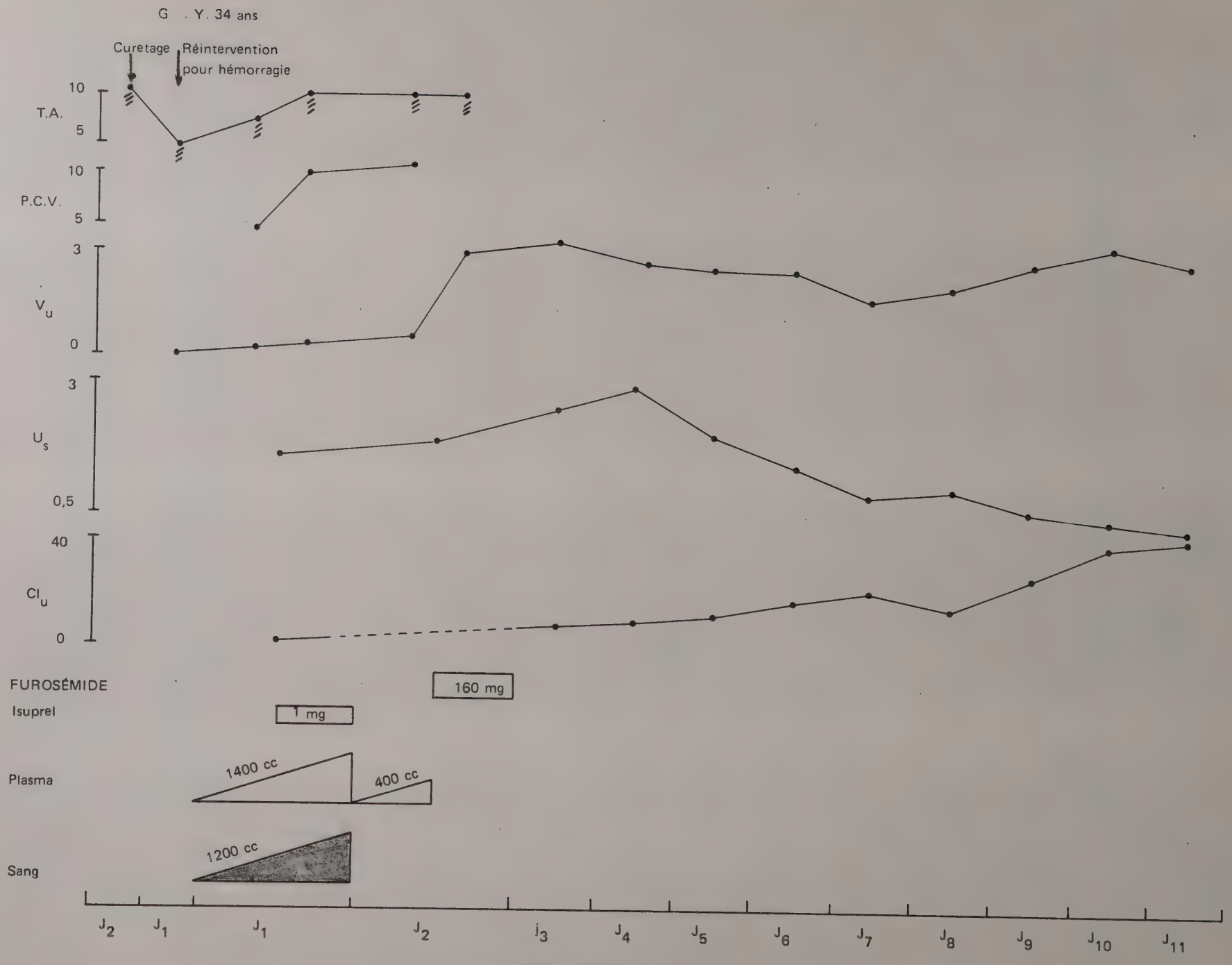

G . Y. 34 ans
Curetage
Réintervention pour hémorragie
T.A.
10
5
P.C.V.
10
5
V_u
3
0
U_s
3
0,5
Cl_u
40
0
FUROSÉMIDE
160 mg
Isuprel
1 mg
Plasma
1400 cc
400 cc
Sang
1200 cc
J_2 J_1 J_1 J_2 j_3 J_4 J_5 J_6 J_7 J_8 J_9 J_{10} J_{11}

FIGURE No 5

reste élevé, et l'amélioration de la fonction rénale se poursuit. Les compensations de la diurése ont été faites avec du Glucose Iso (8g de NaCl et 2g de KCl par litre); chez cette diabétique, de petites doses d'Insuline ont été prescrites.

A J 5, la dose d'Insuline a été augmentée par erreur, produisant un coma hypoglycémique (glycémie à 0,15) rapidement régressif sous Glucose Hypertonique.

A J 8, réapparition de douleurs abdominales, de troubles du trandit, et d'une contracture abdominale diffuse. L'intervention faite à J 9 objective une péritonite biliaire. Dès lors, le flux urinaire et les clearances de l'urée diminuent, et l'urée sanguine tend à s'élever, sans véritable récidive de l'I.R.A. (rapport u/ urée plus grand que 10), ni collapsus, mais réapparition de l'inversion du rapport Na/K urinaire. Après remplissage, le Furosémide est repris aux mêmes doses, entrainant une remontée rapide du débit urinaire et des clearances (clearances de la créatinine : 35 ml/mn à J 12.

Quatorze jours après son entrée dans le service, la malade est considérée comme guérie de son I.R.A. (urée sanguine : 0,40 g/L; clearance de l'urée : $>$ 30 ml/mn). L'évolution ultérieure sera favorable et sans séquelles.

COMMENTAIRES -

A - La fonction rénale s'améliore à chaque fois que le Furosémide est prescrit, sans pouvoir dire d'ailleurs qu'il existe une relation de cause à effet.

B - Noter l'accident hypoglycémique à J 5.

Observation N° 4 G.Y. 34 ans

RESUME -

I.R.A. oligo-anurique du post-abortum, compliqué de rétention placentaire. Reprise de diurése sous remplissage. Augmentation nette du flux urinaire sous furosémide. Guérison.

ANTECEDENTS -

Aucun.

HISTOIRE ACTUELLE - (fig. 5)

Grossesse de deux mois environ. Apparition de métrorragies et de frissons le 3 Août 1970, curetage le 4. A cette occasion une basse du flux urinaire est déjà notée. Réapparition de frissons dans la nuit du 4 au 5 avec d'abondantes métrorragies. Collapsus. Une nouvelle révision est pratiquée, mais devant la persistance du collapsus, l'absence complète d'urine

au sondage, l'admission dans le service est décidée le 6-8-70 (J 1).

A L'ARRIVEE -

I.R.A. oligo-anurique :

- flux urinaire voisin de zéro depuis au moins 24 heures
- urée sanguine : 1,60 g/l
- urée urinaire : 5 g/l
- rapport Na/K : 32/60 meq/l

Collapsus (T.A. 7 de maxima), extrémités froides et cyanosées, température 40° (les hémocultures seront négatives), ventre souple. Pas de signes d'hémolyse (hématocrite 40 %) ou de C.I.V.D.

Sous remplissage, la P.V.C. s'élève rapidement ce qui incite à l'emploi de l'isuprel. Amélioration indiscutable à J 2, la situation hémodynamique est stable, l'apyrexie obtenue par 12 g d'ampicilline et 80mg de gentamycine par 24 heures.

Reprise de diurése (flux urinaire 0,5 ml/mn) mais l'augmentation de l'urée sanguine conduit à l'emploi du Furosémide. Deux injections de 80mg seront faites à J 2, ce qui provoque une réponse diurétique franche (3ml/mn) et une augmentation de l'excrétion sodée (Na/K : 106/14 meq °/₀₀).

Les chiffres d'urée sanguine continuent à croitre jusqu'à J 4, date à partir de laquelle les clearances de l'urée vont augmenter plus franchement.

La guérison est obtenue à J 11 (urée sanguine 0,40 g °/₀₀, clearance de l'urée 43 ml/mn). Aucune complication ultérieure se sera notée.

COMMENTAIRES -

- La reprise de diurése a précédé l'emploi du Furosémide, elle a été obtenue grace au remplissage vasculaire.

- Le role du Furosémide est absolument ininterprétable en ce qui concerne l'amélioration des fonctions rénales. Cette récupération pouvant parfaitement être l'évolution spontanée d'une I.R.A.

- Les doses de Furosémide ont été faibles.

Observation N° 5 C.J. 43 ans

RESUME -

I.R.A. oligo-anurique secondaire à un collapsus avec état bactériémique à hémoculture négative. Reprise de diurése après Furosémide. Guérison.

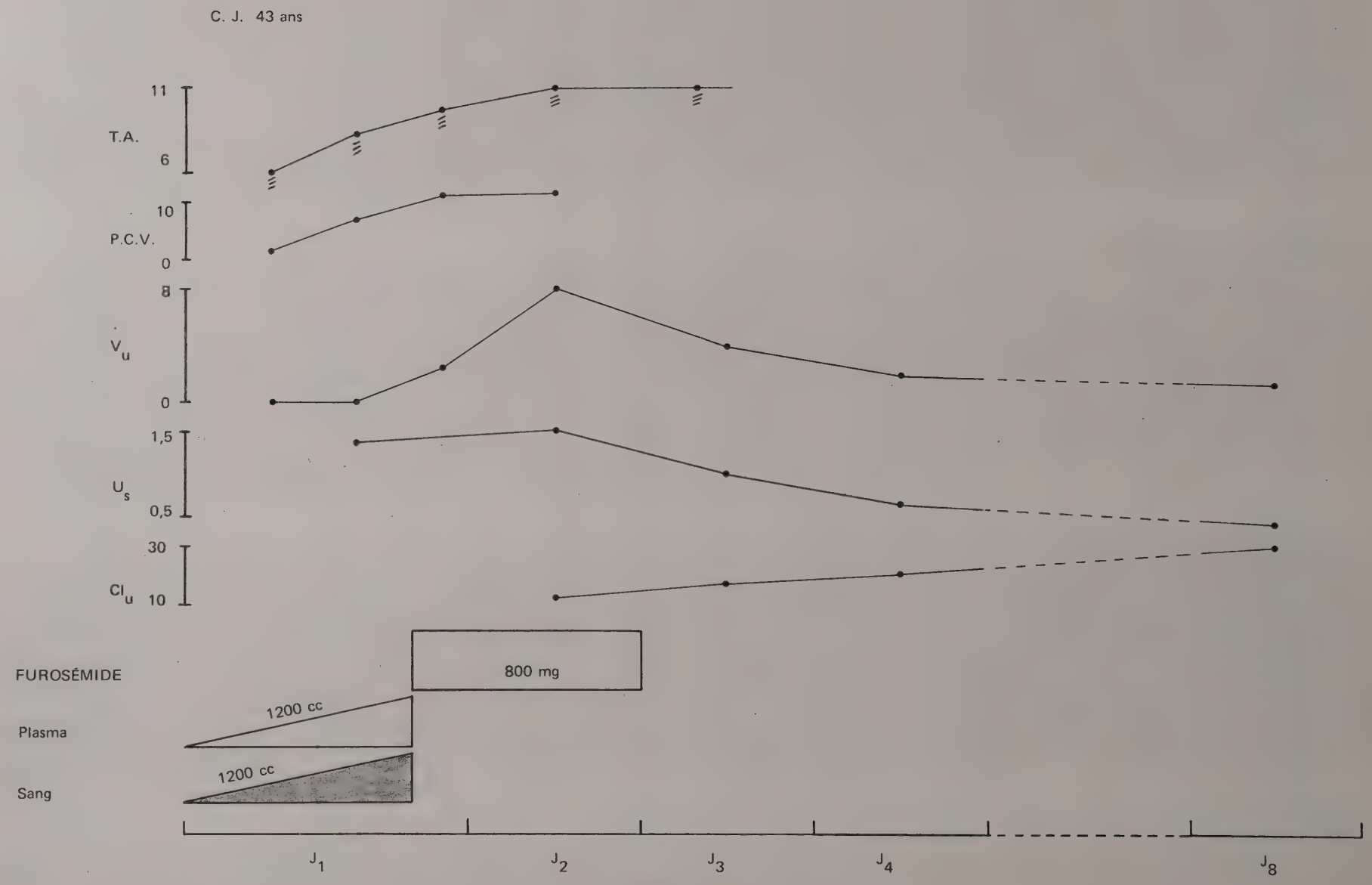

C. J. 43 ans
11
T.A.
6
10
P.C.V.
0
8
V_u
0
1,5
U_s
0,5
30
Cl_u
10
FUROSÉMIDE
800 mg
1200 cc
Plasma
1200 cc
Sang
J_1
J_2
J_3
J_4
J_8

FIGURE No 6

ANTECEDENTS -

- Ulcère du duodénum, traité médicalement.

- Plusieurs manifestations de furonculose.

- Hépatite virale en 1971

HISTOIRE ACTUELLE - (fig. 6)

- Le 22-5-71, arthralgie du coude gauche, s'accompagnant par la suite de température à 40° et d'une éruption érythémato-maculeuse fugace.

- Persistance de la température le 23 avec vomissements diarrhées; dernière miction le 23-5 au soir.

- Le 24 le médecin appelé trouve une tension à 5 et adresse le malade dans le service.

A L'ARRIVEE -

Collapsus, extrémités froides et cyanosées, tension artérielle à 6, anurie complète.

Le collapsus est maîtrisé par remplissage (sang et plasma. cf fig.).
Au bout de cinq heures, la tension artérielle est à 9/6; l'état hémodynamique induscutablement plus satisfaisant, mais l'anurie persiste, avec :

- urée sanguine : 1,30 g/l
- urée urinaire : 3 g/l
- Na/K : inférieur à 1

En même temps que le remplissage est poursuivi, le Furosémide est prescrit (160 mg toutes les 6 heures), ce qui provoque une diurèse abondante (2 puis 8 ml/mn à J 2).

L'évolution ultérieure sera favorable, la guérison établie à J 8 (urée sanguine : 0,40 g/l; clearance de l'urée : 30 ml/mn); le malade sort avec une clearance de la créatinine à 80 ml/mn.

La cause du collapsus semble secondaire d'une part à l'importance des vomissements et de la diarrhée précédant l'admission, d'autre part à un choc bactériémique (température à 39° à J 1). Les hémocultures resteront négatives; la découverte d'un hygroma infecté du coude par un staphylocoque pathogène, a fait entreprendre d'emblée un traitement par Pyostacine (3g) et Gentamycine (80 mg/24 h), amenant une apyrexie durable à partir de J 2.

COMMENTAIRES -

Il est difficile de savoir qui, du remplissage ou de l'injection

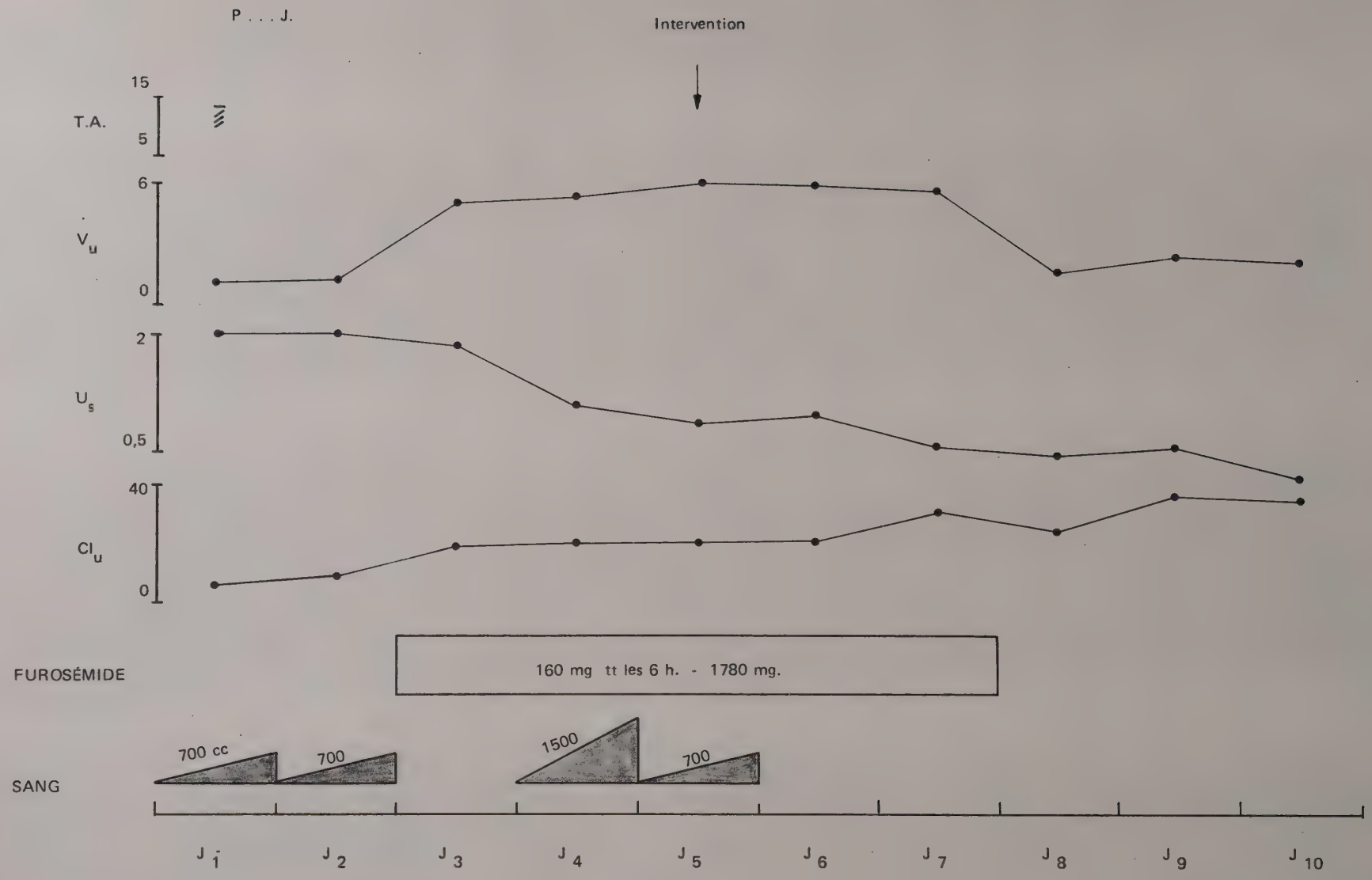

P . . . J.
Intervention
15
T.A.
5
6
V_u
0
2
U_s
0,5
40
Cl_u
0
FUROSÉMIDE
160 mg tt les 6 h. - 1780 mg.
SANG
700 cc
700
1500
700
J 1
J 2
J 3
J 4
J 5
J 6
J 7
J 8
J 9
J 10

FIGURE No 7

de Furosémide, a provoqué la reprise du flux urinaire.

Noter de toute façon, l'absence d'hémocultures positives, et l'absence de foyers profonds capables d'entretenir une bactériémie.

Observation N° 6 P.J. 65 ans

RESUME -

I.R.A. à diurése conservée. Augmentation franche de la diurése sous furosémide.

ANTECEDENTS -

Obésité importante

Arthrose bilatérale de hanche.

HISTOIRE ACTUELLE - (fig. 7)

Intervention le 26-3-71 (prothèse totale de hanche). Dans les suites opératoires apparition d'un état infectieux à hémoculture négative, suppuration de la cicatrice par un staphylocoque doré pathogène. Admission dans le service le 5-4-71 pour une insuffisance rénale dont la date de début est mal précisée.

A L'ARRIVEE -

Pas de collapsus mais hypovolémie, sècheresse de la bouche, hémoconcentration.

I.R.A. à diurése conservée :

- flux urinaire : 1 ml/mn
- urée sanguine : 2 g/l
- urée urinaire : 10 g/l
- Na/K : 18/55 (meq °/₀₀)

Après 48 heures de remplissage, le flux urinaire ne se modifie pas. Le furosémide est alors prescrit (160 mg toutes les 6 heures) ce qui augmente franchement le flux urinaire (5 ml/mn) et la clearance de l'urée (20 ml/mn).

Devant l'importance de la suppuration locale une ré-intervention est décidée à J 5 (ablation de la prothèse et excision des tissus necrosés); qui est suivie d'un collapsus, mais sans modifications des fonctions rénales (la cure de furosémide était poursuivie).

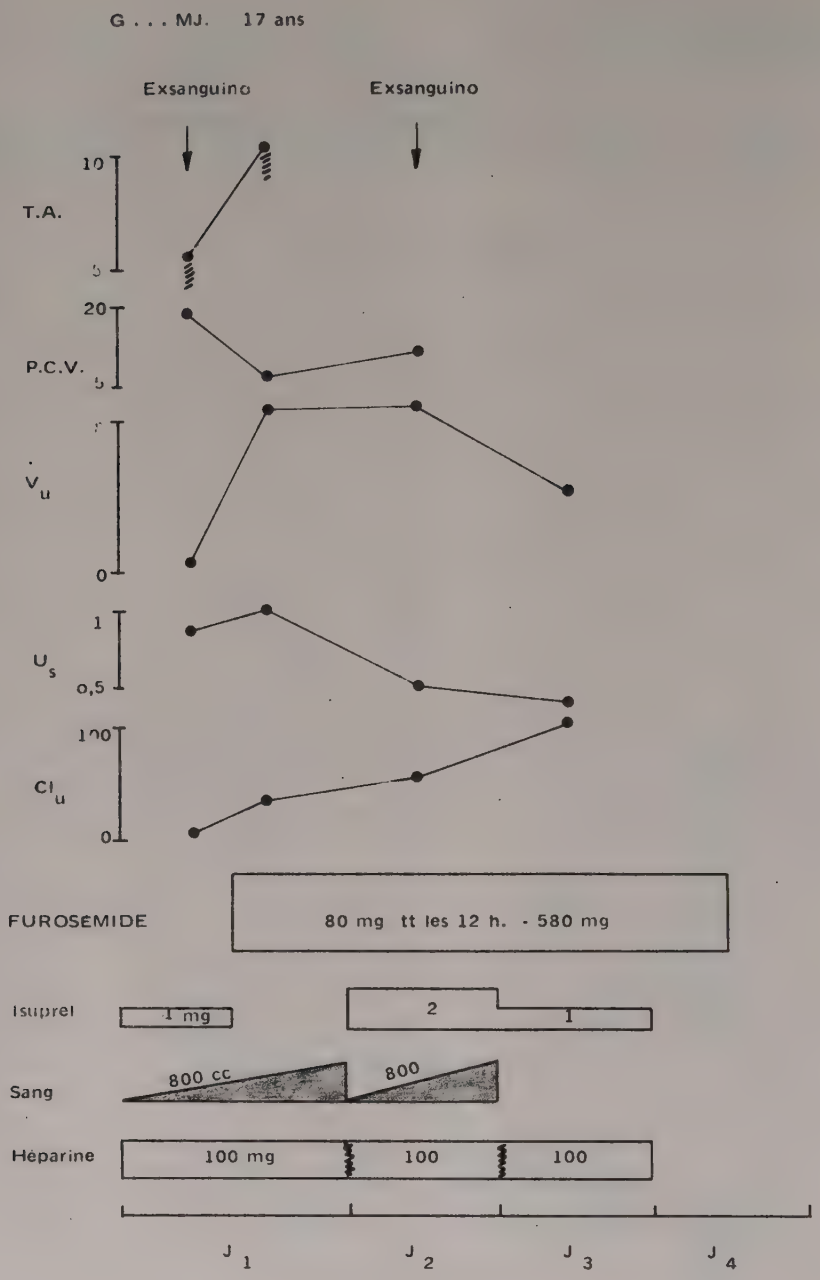

G . . . MJ. 17 ans
Exsanguino
Exsanguino
T.A.
10
5
P.C.V.
20
5
V_u
0
U_s
1
0,5
Cl_u
100
0
FUROSEMIDE
80 mg tt les 12 h. - 580 mg
Isuprel
1 mg
2
1
Sang
800 cc
800
Héparine
100 mg
100
100
J 1
J 2
J 3
J 4

FIGURE No 8

La guérison est obtenue à J 10 (urée sanguine 0,35 g/l, clearance de l'urée 35 ml/mn).

Madame P... sera de nouveau hospitalisée un mois plus tard pour pour récidive de son I.R.A., secondaire à une déshydratation extra-cellulaire évidente. L'évolution sera cette fois moins simple, émaillée de nombreuses complications infectieuses (dont une septicémie à levure) et aboutira au décès.

COMMENTAIRES -

Cette observation illustre bien l'intérêt du furosémide qui a favorisé une reprise diurétique, ceci ne veut pas dire qu'il l'a provoquée.

Observation N° 7 G. M.J. 17 ans

RESUME -

I.R.A. post-abortum à diurése conservée C.I.V.D. Exsanguino-transfusion. Récupération rapide d'une fonction rénale normale au bout de quatre jours de furosémide.

ANTECEDENTS -

Aucun.

HISTOIRE ACTUELLE - (fig. 8)

Grossesse de deux mois. Pose d'une sonde endo-utérine le 11 Novembre 1970, ce qui est suivi de fièvre et de métrorragies le 12, curetage le 13 en période fébrile. En post-opératoire apparition d'un collapsus, de poussées fébriles à 40°, d'une chute du débit urinaire, de troubles de la conscience avec crises convulsives. Admission dans le service dans la nuit du 13. (J 1)

A L'ARRIVEE -

I.R.A. à diurése conservée :

- flux urinaire : 0,9 ml/mn
- urée sanguine : 0,90 g/l
- urée urinaire : 4 g/l
- Na/K : 70/65 (meq/l)

Collapsus majeur (T.A. 6-de maxima) cyanose des extrémités et des lèvres, température à 40°, obnubilation confinant au coma, mais sans signes de localisations, métrorragies importantes, hématomes aux points de piqure. Coagulation intra-vasculaire dissemine (plaquettes 50.000, Fibrinogène 1,80 g/l, pro-accélérine 40 %, recherche des produits de dégradation du fibrinogène positive).

Sous remplissage, la pression veineuse centrale (P.V.C.) augmente rapidement (19 cm d'eau), ce qui incite à l'emploi de l'isuprel. Amélioration de l'état hémodynamique (T.A. 11). Prescription du furosémide (80 mg toutes les 12 heures). L'effet est immédiat sur le débit urinaire (8 ml/mn) et l'élimination sodée (Na/K 128/61 meq/l). La clearance de l'urée passe de 4 ml/mn à 30 ml/mn.

Entre temps; bien qu'il n'existe pas de signes d'hémolyse, l'importance des signes cliniques et biologiques de C.I.V.D., impose la prescription d'héparine (100 mg/24 heures) et une exsanguino-transfusion de sang frais qui sera faite 6 heures après l'admission.

Une seconde exsanguino sera faite à J 2.

La guérison rénale est obtenue à J 3 (urée sanguine 0,40g/l, clearance de l'urée 100 ml/mn). L'évolution ultérieure sera marquée par la persistance d'un état fébrile jusqu'à J 6, (toutes les hémocultures resteront négatives, les catheters retirés resteront stériles) et une certaine instabilité hémodynamique, (chute de tension artérielle à J 4 qui sera d'ailleurs facilement maitrisée). Les facteurs de la coagulation ne se normaliseront qu'à partir de J 8.

L'évolution à long terme est favorable et sans séquelles (clearance de la créatinine 100 ml/mn lors de la sortie).

COMMENTAIRES -

L'effet du furosémide semble avoir été ici particulièrement favorable, malgré la persistance d'un état fébrile et d'une C.I.V.D. Les doses utilisées ont pourtant été anormalement faibles (cette prescription toutes les 12 heures étant exceptionnelle).

La même ambiguité persiste sur le rôle des thérapeutiques associées (remplissage, isuprel, héparine, exsanguino-transfusion).

Aucune conclusion ne peut être faite sans série témoin.

Observation N° 8 L. J.J. 24 ans

RESUME -

I.R.A. à diurése conservée chez un poly traumatisé compliqué de désintertion anale et de gangrène gazeuse du petit bassin.

Efficacité du furosémide dans un premier temps, ce qui n'empêche pas le recours à l'E.E.R. Chute secondaire de débit urinaire sous furosémide à l'occasion de ré-interventions répétées. Décès après 9 jours d'évolution.

ANTECEDENTS -

Aucun.

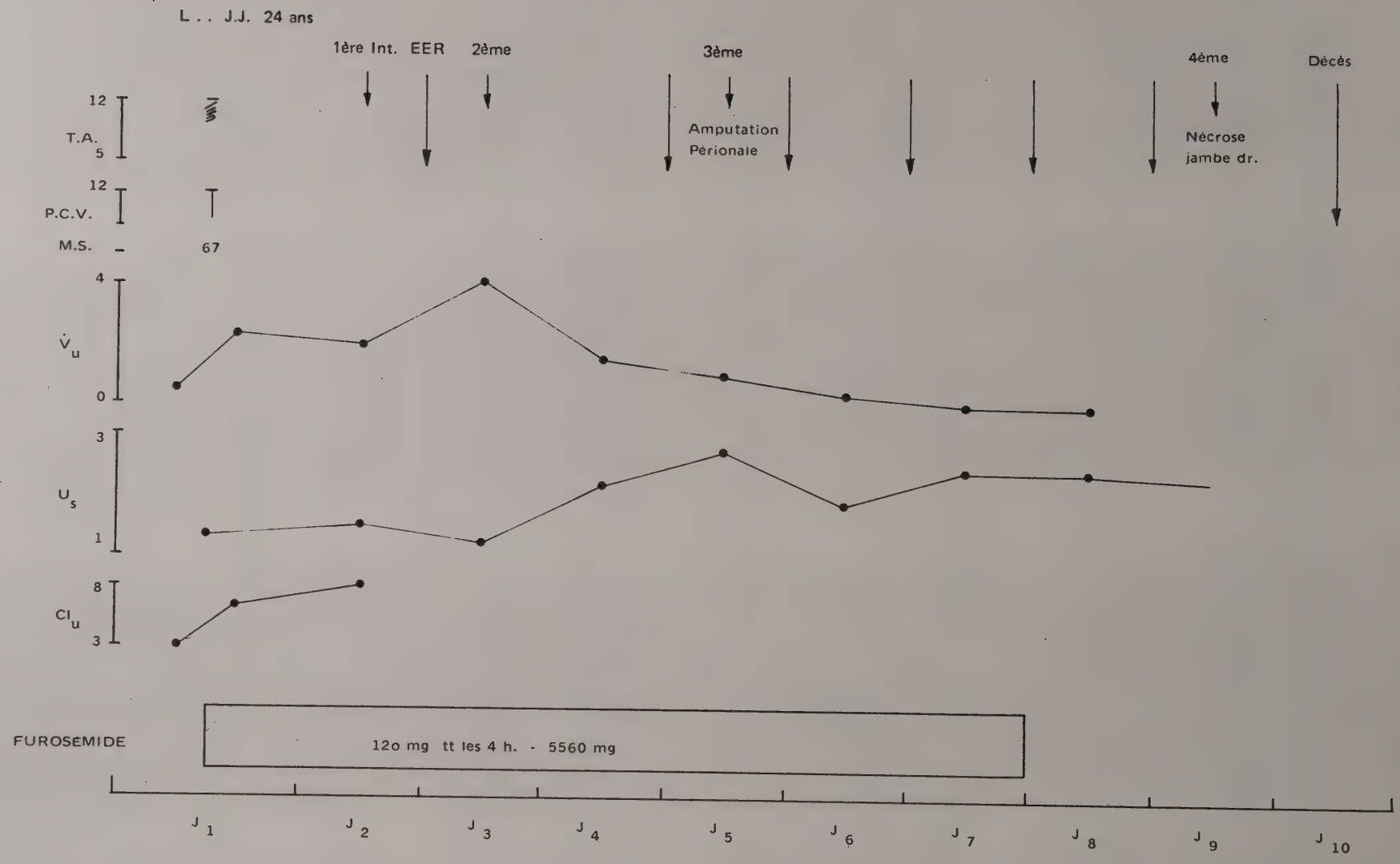

L . . J.J. 24 ans
1ère Int. EER
2ème
3ème
Amputation Périonale
4ème
Nécrose jambe dr.
Décès
12
T.A.
5
12
P.C.V.
M.S.
67
4
$\dot{V}_u$
0
3
U_s
1
8
Cl_u
3
FUROSEMIDE
120 mg tt les 4 h. - 5560 mg
J 1
J 2
J 3
J 4
J 5
J 6
J 7
J 8
J 9
J 10

FIGURE No 9

HISTOIRE ACTUELLE - (fig. 9)

Accident de la voie publique le 12-10-71. Ecrasement de l'hémi-corps inférieur accompagné de multiples lesions osseuses (fracture du bassin; des deux fémurs, du tibia, luxation ouverte de la tibio-tarsienne droite), et d'une désinsertion anale nécessitant dans un premier temps un anus iliaque gauche. Les suites opératoires sont marquées par une hémodynamique instable et une élévation de l'urée sanguine. Admission dans le service 48 heures après l'accident.

A L'ARRIVEE -

Pas de collapsus, T.A. à 12/7, P.V.C. 12 cm d'eau, masse sanguine 67 ml/kg. I.R.A. à diurée conservée :

- flux urinaire : 0,5 ml/mn
- urée sanguine : 1,30 g/l
- urée urinaire : 5,50 g/l
- Na/K : 10/53 meq/l

Le furosémide est commencé deux heures après l'admission ce qui déclenche une réponse diurétique franche (débit urinaire 2,2 ml/mn Na/K 82/33). Mais l'urée sanguine continue à s'élever, l'hémodialyse devient indispensable dès J 2.

Plusieurs complications vont alors survenir :

- de multiples ré-interventions sont indispensables, orthopédique à J 3, amputation périnéale du rectum et du sigmoide à J 5 (pour phlegmon gangreneux du petit bassin), coincidant avec des hémocultures positives à un proteus.

- Dès J 5 le flux urinaire baisse pour tendre vers zéro à J 7 malgré des doses identiques de furosémide, qui sera arrêté dans la nuit de J 7 à J 8.

A J 9, une dernière intervention est nécessaire (nécrose cutanée au niveau de la fracture ouverte de la jambe droite) qui est suivie d'un collapsus irrécupérable.

COMMENTAIRES -

- Une réponse diurétique sous furosémide n'est pas toujours synonyme d'amélioration de la fonction rénale. L'E.E.R. est souvent indispensable surtout chez ces poly-traumatisés qui ont volontiers un catabolisme azoté très important.

- Les interventions répétées, l'état septicémique permanent, ont été les causes de la chute secondaire de la diurése, bien qu'à ce moment précis il n'y ait pas eu de modifications de la pression artérielle.

Observation N° 9

M. J.G. 50 ans

RESUME -

I.R.A. à diurése conservée chez un polytraumatisé secondaire à un collapsus. Réponse diurétique sous furosémide qui n'empêche pas de nombreuses E.E.R. Transformation brutale en anurie après 11 jours d'évolution. Guérison ultérieure.

ANTECEDENTS -

Aucun.

HISTOIRE ACTUELLE -

Accident de la voie publique le 20-11-71. Nombreuses fractures (femur, tête de l'humérus gauche, bassin, éclatement du plateau tibial droit). Contusion de l'abdomen et collapsus.

Traitement en un temps, cure des lésions osseuses, laparotomie qui conduit à une splenectomie devant une rupture de rate. La durée du collapsus est estimée à 5 heures.

Durant les jours suivants, la situation hemodynamique est stable, mais l'apparition d'une I.R.A. à diurése conservée conduit à la prescription de furosémide (40 mg toutes les 4 heures environ; ceci ayant été fait dans un autre service). L'augmentation de l'urée sanguine impose l'admission de Mr. M... dans le service le 27-11-71 (J 1).

A L'ARRIVEE -

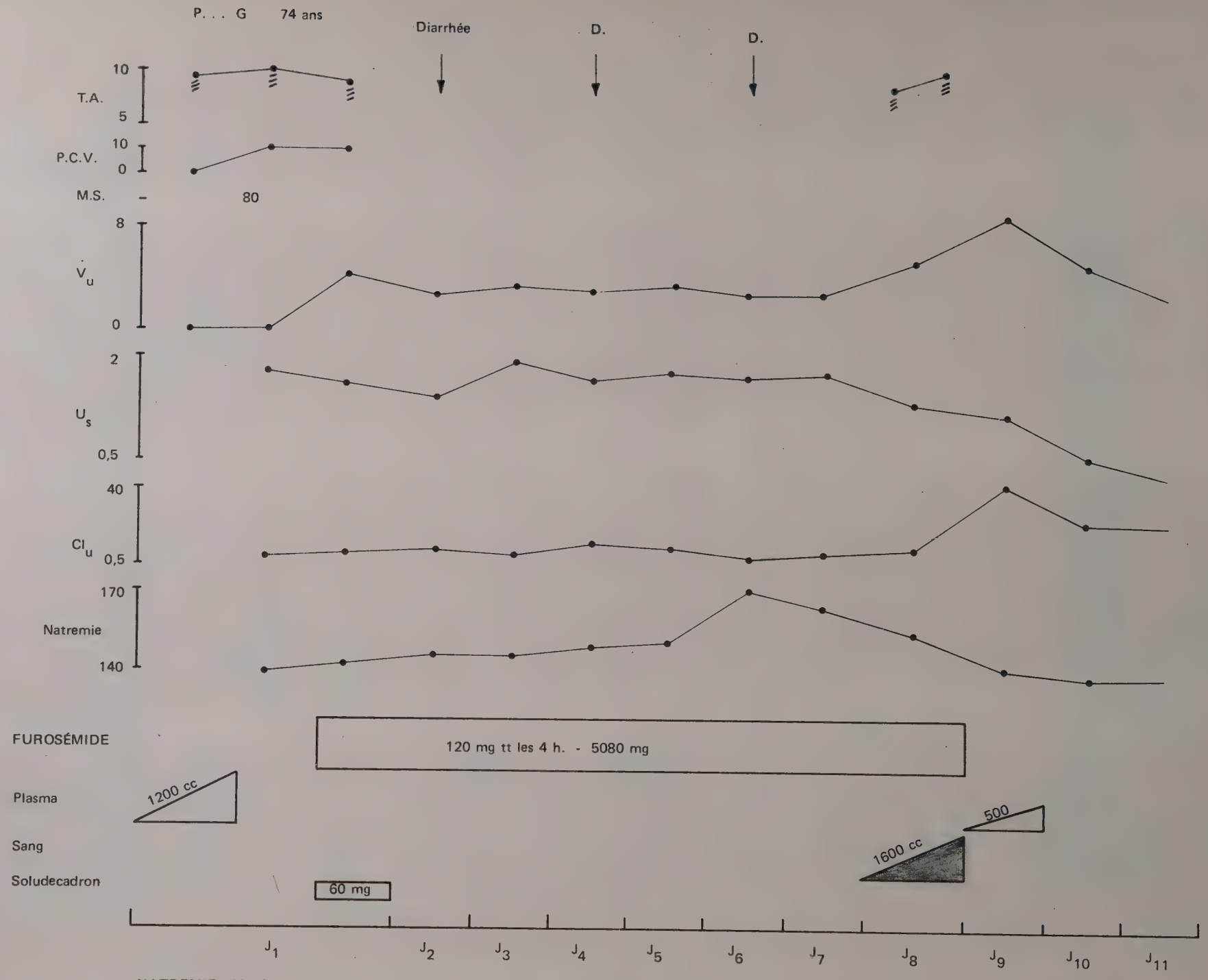
Pression artérielle stable (13/7), P.V.C. 8 cm d'eau, mais volémie relativement basse (60 ml/kg) ce qui incite à un remplissage modéré (800 cc de plasma)

I.R.A. à diurése conservée :

- flux urinaire : 2 ml/mn
- urée sanguine : 2,50 g/l
- urée urinaire : 5 g/l
- rapport Na/K ininterprétable du fait de prescription préalable de furosémide.

Le furosémide est prescrit à des doses plus fortes (160 mg toutes les 4 heures).

De J 1 à J 10 le flux urinaire se maintiendra aux alentours de 2 ml/mn, sans amélioration notable des fonctions rénales, de nombreuses E.E.R. seront nécessaires.



. NATREMIE : Meq/l

FIGURE No 10

Un certain nombre de complications vont d'autre part survenir :

- Ré-intervention à J 3 pour une péritonite purulente

- Persistance d'un état septicémique à hémoculture positive à une klebsielle.

- Nombreux vomissements secondaire à une hernie diaphragmatique post-traumatique, diagnostic confirmé par le transit gastro-duodénal.

Assez brutalement à J 11 sous les mêmes doses de furosémide, le flux urinaire chute pour atteindre zéro à J 13. La pression artérielle est restée stable, le poids ne s'est pas modifié, la masse sanguine est de 75 ml/kg, la température à plutôt tendance à se normaliser. Aucune cause n'a été retrouvée à cette chute secondaire de diurése.

L'évolution ultérieure sera favorable bien que prolongée, reprise de diurése à J 46, les critères de guérison ne seront obtenus qu'à J 60.

COMMENTAIRES -

L'effet du furosémide peut s'épuiser même en l'absence de complications intercurrentes.

En fait cette observation est trop récente pour être complète, il faudra certainement vérifier dans un an que les fonctions rénales sont redevenues parfaitement normales.

Observation N° 10 P.G. 74 ans

RESUME -

I.R.A. oligo-anurique secondaire à un collapsus hypovolémique et hypoxémique chez un insuffisant respiratoire chronique venant d'être opéré d'une occlusion sur hernie inguinale. Reprise de diurése sous furosémide mais erreur de compensation. Guérison. Décès deux mois plus tard à l'occasion d'une nouvelle décompensation de l'insuffisance respiratoire.

ANTECEDENTS -

Insuffisance respiratoire chronique secondaire à une bronchite chronique ancienne (40 ans environ) ayant déjà nécessitée plusieurs hospitalisations pour décompensations aigües.

HISTOIRE ACTUELLE - (fig. 10)

Hernie inguinale étranglée, avec syndrome occlusif, opéré le 2-8-71. Les suites opératoires sont marquées par une baisse de débit urinaire confinant à l'anurie, une décompensation de l'insuffisance respiratoire et une hypotension artérielle.

A L'ARRIVEE - (J 1)

Hypovolémie manifeste, extrémités froides, P.V.C. à zéro, cette hypovolémie est la conséquence de nombreux vomissements pré-opératoires mal compensés.

I.R.A. oligo-anurique

- flux urinaire : voisin de zéro
- urée sanguine : 1,75 g/l
- urée urinaire : 3,6 g/l
- Na/K 62/80 meq/l

Remplissage vasculaire par 1200 cc de plasma, la P.V.C. est à 10 cm d'eau, la T.A. à 10/5, masse sanguine 80 ml/kg. Mais l'anurie persiste. Le furosémide est prescrit 6 heures après l'admission (120 mg toutes les 4 heures) ce qui provoque une réponse diurétique franche (flux urinaire 4ml/mn) et une augmentation de la natriurèse (Na/K : 87/30 meq/l)

Dans les jours suivants et toujours sous furosémide, les clearances de l'urée restent jusqu'à J 8 aux alentours de 15 ml/mn.

Un certain nombre d'incidents surviennent pendant cette période :

- deshydratation globale (perte de poids de 3 kg, augmentation de la natrémie jusqu'à 171 meq à J 6) due à la fois à des compensations insuffisantes de la diurése et des pertes digestives abondantes (diarrhées) que présentent alors ce malade.

- maelena à J 8, qui est d'ailleurs immédiatement compensé.

A partir de J 8 la masse sanguine est restaurée, le poids revient à son chiffre de départ, la réponse diurétique est alors plus franche, les clearances de l'urée s'améliorent nettement.

La guérison est obtenue à J 11 (urée sanguine 0,40 g/l, clearance de l'urée 25 ml/mn).

Mr. P... décèdera deux mois plus tard à l'occasion d'une nouvelle décompensation de son insuffisance respiratoire chronique.

COMMENTAIRES -

La déshydratation extra et intra cellulaire a certainement nuit à l'évolution favorable que présentait ce malade. Bien que peu toxique le furosémide n'est pas pour cela dénué de tout danger. La compensation des pertes hydro-electrolytiques doit être particulièrement rigoureuse, d'autant plus que peuvent s'y associer des pertes extra-rénales.

CONCLUSIONS

Dans le but de préciser l'efficacité du Furosémide dans l'insuffisance rénale aigüe (I.R.A.), nous avons étudié à la Clinique de Réanimation de l'hopital Raymond Poincaré (Prof. M.GOULON), 77 malades atteints d'I.R.A. divisés en deux séries, une série témoin de 34 malades et une série traitée de 43 malades, l'I.R.A. ayant été définie par un rapport urée urinaire/urée sanguine inférieur à 10.

Nous avons éliminé les poussées aigües d'insuffisance rénale chronique, les causes "organiques" d'I.R.A. (glomérulo-néphrites, maladies générales, etc...), les intoxications exogènes, et les cas où persistait une insuffisance rénale résiduelle après l'accident initial. L'ensemble de nos observations est donc représenté par des I.R.A. survenant sur des reins normaux et secondaires à des collapsus ou des septicémies d'étiologies diverses.

Dans chaque série, les I.R.A. ont été séparées en forme "anurique" (diurèse inférieure à 400 ml par 24 h) et en forme à"diurèse conservée"; les formes anuriques étant subdivisées en forme anurique organique, si le rapport sodium sur potassium dans les urines avant tout traitement est plus grand que 1, et en forme anurique intermédiaire dans le cas contraire.

Dans les deux séries, chaque malade a été affecté d'un "indice de gravité" pour quantifier la sévérité de l'I.R.A.; l'indice groupe les différents éléments intervenant dans le pronostic, tels que collapsus prolongé, hypoxie, état septicémique à hémocultures positives, troubles de la coagulation.

De plus, nous avons attaché la plus grande importance aux cas ayant présenté pendant la période d'observation, la persistance d'une des causes de l'I.R.A. ou une complication (hémorragie digestive, intervention, etc...)

Nous avons calculé :

- le nombre moyen d'épuration extra-rénale par malade (48 h de dialyse péritonéale équivalant à 6 h d'hémodialyse).

- le nombre de jours nécessaires pour atteindre une clearance de l'urée à 20 ml/mn et une urée sanguine à 0,40 g pour mille.

- la variation de la concentration en Na et en K dans les urines recueillies avant tout traitement, après remplissage vasculaire seul ou associé au Furosémide. Le Furosémide n'a été administré qu'après rétablissement d'une pression artérielle et d'une volémie normales. La voie d'administration a toujours été veineuse. Les doses ont été de 80, 120 ou 160 mg toutes les 4 ou 6 heures. Les doses totales injectées ont été très variables allant de 80 mg (une seule injection) à plus de 10 g (sur une période de 10 jours).

Trois types de réponses ont été observés :

- échecs dans 53 % des 43 malades traités,

- résultats dissociés dans 26 % des cas; c'est-à-dire augmentation significative du flux urinaire mais sans amélioration franche des fonctions rénales, ce qui oblige à recourir aux moyens d'épuration extra-rénale; dans cette éventualité nous avons parfois observé la diminution ultérieure du flux urinaire malgré la prolongation de la cure de Furosémide.

- succès dans 21 % des cas, c'est-à-dire augmentation significative et durable du flux urinaire, associée à une amélioration des fonctions rénales évitant ainsi l'épuration extra-rénale.

Les mêmes critères ont servi dans la série témoin à qualifier la réponse au remplissage vasculaire seul, sans Furosémide; les résultats ont été à peu près identiques puisqu'on trouve sur 34 malades, 53 % d'échecs, 20 % de résultats dissociés, et 27 % de succès. Le nombre d'épuration extra-rénale par malade n'a pas été plus faible dans la série traitée que dans la série témoin de même que le nombre de jours nécessaires pour atteindre une clearance de l'urée à 20 ml/mn et un chiffre spontané d'urée sanguine à 0,40 g par litre.

Ces résultats sont donc opposés à ceux d'un certain nombre de publications antérieures; il n'apparait pas que le Furosémide puisse faire varier de façon significative le "profil" spontané de l'évolution d'une I.R.A. déjà constituée.

Ces résultats doivent être discutés; il est en effet difficile de comparer deux séries d'I.R.A., cette maladie étant particulièrement variable d'un malade à l'autre. On doit souligner en particulier que l'indice de gravité apparait plus faible dans la série témoin que dans la série traitée.

L'analyse plus précise :

1 - des succès par rapport aux échecs;

2 - du groupe des résultats dissociés,

3 - de la posologie

4 - du pourcentage de variation de l'excrétion sodée,

apporte un certain nombre de renseignements supplémentaires.

1 - En comparant les succès et les échecs dans la série traitée, les résultats dépendent :

- du type initial de la néphropathie, puisque dans les formes anuriques organiques, il n'y a pas eu de succès,

- de la gravité initiale de la maladie puisque l'indice de gravité est plus élevé dans les échecs que dans les succès,

- de la persistance d'une des causes initiales de l'I.R.A. dans 54 % des échecs et seulement dans 22 % des succès et de son association à une complication intercurrente, qui est notée dans 21 % des échecs et jamais dans les succès.

De même dans la série témoin, la fréquence des formes organiques est plus faible dans les succès (11 %) que dans les échecs (39 %), l'indice de gravité est plus petit dans les succès que dans les échecs, aucune persistance de la cause n'est notée dans les succès alors qu'elle est présente dans 61 % des échecs, cette persistance de la cause s'associant à une complication dans 28 % des échecs, jamais dans les succès.

Il existe donc une forte probabilité pour que les succès aient été observés dans les formes de gravité moindre qui spontanément auraient évolué vers une guérison tout aussi précoce.

2 - L'étude du groupe des résultats dissociés par contre permet de discuter une éventuelle action du Furosémide.

Les formes anuriques organiques y sont relativement fréquentes (36 %); leur indice de gravité est élevé; le nombre de séances d'épuration extra-rénale par malade est plus élevé que dans le groupe des échecs traités.

Si l'on compare ce groupe au groupe identique de la série témpin, il apparait indiscutablement de gravité plus grande.

Il est donc possible que le Furosémide ait transformé en résultats dissociés des formes qui spontanément auraient été des échecs mais sans diminuer le nombre des séances d'épuration extra-rénale et la durée d'évolution.

3 - Il n'existe pas de relations claires entre la dose totale injectée et les résultats.

Le groupe des succès et des résultats dissociés a reçu des doses plus importantes de Furosémide en raison de l'efficacité du diurétique alors que dans les échecs celui-ci a été interrompu plus tôt.

De même l'influence des doses fractionnées semble nulle; on trouve par exemple dans la série traitée par des injections discontinues de 80 mg plus de succès (55 %) que d'échecs (45%), alors que dans la série traitée par des injections fractionnées de 160 mg, le nombre d'échecs est plus grand (58 %) que celui des succès (14 %) ou des résultats dissociés (28 %).

4 - Le Furosémide augmente nettement l'excrétion sodée et le débit urinaire dans la série traitée par rapport à la série témoin.

L'influence de la posologie est ici plus significative puisque les malades traités par des doses fractionnées de 80 mg augmentent leur concentration en sodium urinaire de 102 %, alors que ceux traités par des injec-

tions de 160 mg l'augmentent de 287 %.

Cette action a été responsable des seules complications que nous ayons observées quand la compensation des pertes urinaires en eau et en électrolytes a été imparfaite.

Nous n'avons jamais observé de désordres de l'équilibre acide-base directement imputables au Furosémide, de signes d'intolérance et de modifications de l'acuité auditive.

0

0 0

En résumé, il ne nous semble pas que le Furosémide puisse modifier le pronostic d'I.R.A. déjà constituée. Néanmoins, l'emploi du Furosémide nous parait présenter deux avantages :

- il est possible que le Furosémide puisse transformer certaines formes anuriques d'I.R.A. en formes à diurèse conservée.

- il est certain qu'il a dans 50 % des cas une action diurétique et natriurétique ce qui donne plus de liberté et de souplesse dans les apports hydriques et caloriques quotidiens.

VII. BIBLIOGRAPHIE.

1 - BARGER A.C. and HERD J.A.
The Renal Circulation
New. Eng. J.Med. 1971-284-482

2 - BARRY K.G, MAZZE R.I. and SCHWARTZ F.D.
Prevention of surgical oliguria and renal hemodynamic suppression by sustained hydratation
New. Eng. J.Med 1964-270-1371

3 - BEAUFILS F, DE MYTTENAERE. S., ROHAN J. et CHAPMAN A.
Effets du furosémide chez les malades en insuffisance rénale aigüe. Diminution du recours aux méthodes de dialyse.
Nouv. Presse Medic. 1972-1-1073

4 - BERONIADE V.
Furosemide in acute and chronic renal failure.
EDTA Proc. 1968-5-241. Excerpta Medica

5 - BIRTCH, M.D.ZAKHEIM R.M., JONES L.G., and BARGER A.C.
Redistribution of renal blood flow produced by furosemide and ethacrynic acid.
Circulat. Res. 1967-21-869

6 - BRENNER.B.M., KEIMOWITZ R.I., WRIGHT F.S., BERLINER R.W.
An inhibitory effect of furosemide on sodium reabsorption by proximal tubule on the rat nephron.
J.Clin.Invest. 1968-48-290

7 - BROWN J.J., GLEADLE R.I., LAWSON D.H., LEVER A.F., LINTON A.L., MACADAM R.F., PRENTICE E., ROBERTSON J.I.S., and TREE M.
Renine and acute renal failure. Studies in man.
Brit. Med.J. 1970-1-253

8 - BUCHBORN E., ANASTASAKIS S.

Site and mechanism of action of furosemide on the distal nephron in man.

Klin.Wschr. 1964-42-1127

9 - CANTAROVITCH,F.CASTRO, L.LOCATELLI, A. et BLANCHARD J.

Use of furosemide in the treatment of acute renal insuffisiency

Abstracts of the third int.cong. of Nephrology

Washington 1966

10 - CANTAROVITCH F., LOCATELLI A., FERNANDEZ J.C., PEREZ LAREDO J., CRISHOT J.

Furosemide in high dose in the treatment of acute renal failure

Postgrad.med. J. 1971 (suppl. April) 13.

11 - CHAPMAN A.n BAGUET J.C., ROHAN J.

Intérêt de l'étude du débit et de la composition des urines au cours des états de choc

Ann. med.interne 1970-121-681

12 - CARRIERE S., THORBURN C.D., O'MORCHOE C.C.C. and BARGER A.C.

Intra renal distribution of blood flow in dogs during hemorragic hypotension.

Circ. Res. 1966-19-167

13 - CASTRO L., GAHL G., KESSEL M.

Zur anwendung hoher Furosemiddosen bei akutem Nierenversagen

Verh. Dtsch. Ges.inn.Med. 1969-75-130

14 - CROSNIER J. et LESKI M.

L'insuffisance rénale aigüe fonctionnelle

Rev. Prat. 1969-9-1645

15 - DEROT M., LECLERCQ A. et HAUTECOUVERTURE M.
Les insuffisances rénale aigües chirurgicales
(traumatiques et post-opératoires)
Rev. Prat. 1969-9-1665

16 - DESMONTS J.M., DENTAN M., ANDREASSIAN B. et WEISS Y.
Utilisation du furosémide dans les insuffisances rénales aigües oligo-anuriques.
Presse Med. 1970-78-1942

17 - DETTLI L. and SPRING P.
Therapy with combinations of diuretic agent. Comparative studies
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1966-139-479

18 - DIBONA G.F., Mc DONALD F.D., FLAMENBAUM W., DAMMIN G.J. and OKEN D.E.
Maintenance of renal function in salt loaded rats despite severe tubular necrosis induced by Hgc12
Nephron 1971-8-205

19 - DIRKS J.H., SEELY J.F.
Effects of sodium infusion and furosemide on the dog distal nephron.
Am. J.Physiol. 1970-219-114

20 - ELIAHOU H.E. and BATA
The diagnosis of acute renal failure
Nephron 1965-2-287

21 - FRIES D., POZET N., DUBOIS N., TRAEGER J.
The use of large doses of furosemide in acute renal failure.
Postgrad. Med. J. 1971 (Suppl. April) 18.

22 - FRIES D., DUBOIS Y., POZET N., TRAEGER J.
Furosémide et insuffisance rénale
I - Utilisation au cours de l'insuffisance rénale aigüe
Lyon Med. 1971-225-1097

23 - FRIES D., POZET N., ZECH P. et TRAEGER J.
Furosémide et insuffisance rénale
II - Utilisation du furosémide au cours de l'insuffisance rénale chronique
Lyon Med. 1971-225-1231

24 - GAJDOS Ph., LE GALL J.R., BABINET P., SCHORTGEN G., MARCEL G.A. RAPIN M. et GOULON M.
L'insuffisance rénale aigüe. Place du furosémide dans son traitement.
Nouv.Presse Med. 1972-1-579

25 - GILLENWATER J.Y. and WESTERVELT F.B.
Current concepts in the pathogenesis and management of acute renal failure.
J. Urol. 1969-101-433

26 - GRANDCHAMP A., VEYRAT R., ROSSET E., SCHLERRER J.R., and TRUNIGER B.
Relationships between renine and intra renal hemodynamics in hemorragic hypotension.
J. Clin. Invest. 1971-50-970

27 - GREGORY L.F., DURRET R.R., ROBINSON R.R., CLAPP J.R.
The short-term effect of furosemide on electrolyte and water excretion in patients with severe renal disease.
Archiv.Intern. Med. 1970-125-69

28 - GRUNFELD J.P., RAPHAEL J.C., BANKIR L., KLEINKNECHT D. et BARGER A.C.
Distribution intra-rénale du flux sanguin
In : Actualités néphrologiques de l'hopital Necker
1971. Flammarion Edit. p 131.

29 - GUEDON J., JACOBS C., et AUBERT Ph.
Les insuffisances rénales aigües post-abortum et post partum
Rev. Prat. 1969-9-1689

30 - HAMBURGER J., RICHET G., CROSNIER J., ANTOINE B., DUCROT H., FUNCK-BRENTANO J.L., MERY J.R. et DE MONTERA H.
In : Nephrologie 2 vol. Paris 1967. Ed.Med.Flammarion

31 - HAMBURGER J., GRUNFELD J.P., XERRI A. et AUVERT J.
Nephrologie-urologie
Paris 1970 Ed. Med. Flammarion

32 - HAMBURGER J., HALPERN B. et FUNCK-BRENTANO J.L.
Une variété d'anurie provoquée par l'hydratation excessive des cellules rénales.
Presse Med. 1954-62-972

33 - HEIDLAND A., KLUTSCH K., MOORMANN A., HEINEMAN H.O.
Möglichkeiten und Gresen hochdosierter
Diuretikatherapie bei Hydropischer Niereninsuffizienz
Dtsch. Med. Wschr. 1969-94-1568

34 - HOLLENBERG N.K., EPSTEIN M., ROSEN S.M., BASCH R.I., OKEN D.E. and MERRIL J.P.
Acute oliguric renal failure in man. Evidence for preferential renal cortical ischemia.
Medicine (Baltimore) 1968-47-455

35 - HOOK J.B., BLATT A.H., BRODY M.J. and WILLIAMSON H.E.
Effects of several saluretic-diuretic agents on renal hemodynamics
J. Pharmacol. Exp.Therap. 1966-154-667

36 - HUMBERT G., FILLASTRE J.P., LEROUX G.
Traitement des anuries par le furosémide
Nouv.Presse Med. 1972-1-526

37 - KLEINKNECHT D., JUNGERS P., CHANARD J., BARBANEL C., GANEVAL D. et RONDON-NUCETE M.
Les facteurs du pronostic immédiat dans les insuffisances rénales aigües. Influence des hémodialyses prophylactiques
In : Actualités nephrologiques de l'hopital Necker
1971 - Flammarion edit. p.215

38 - LEE H.A., SHARPSTONE P., AMES A.C.
Parenteral nutrition in renal failure
Postgrad. Med.J. 1967-43-81

39 - LE GALL J.R.
Données actuelles sur la physio-pathologie des tubulopathies aigües
Presse Med. 1971-79-2545

40 - LEVIN N.W.
Furosemide and ethacrynic acid in renal insuffisiency
Med. Clin. North.America 1971-1-107

41 - LUDENS J.H., HOOK J.B., BRODY M.J., WILLIAMSON H.E.
Enhancement of renal blood flow by furosemide
J. Pharmacol Exp.Therap. 1968-163-456

42 - LUDENS J.H., HEITZ D.C., BRODY M.J., WILLIAMSON H.E.
Differential effect of furosemide on renal and limb blood flows in the conscious dog.
J. Pharmacol Exp. Therap. 1970-171-300

43 - LUKE R.G., LINTON A.L., BRIGGS J.D., KENNEDY A.C.
Mannitol therapy in acute renal failure
Lancet 1965-1-980

44 - Mc DONALD F.D., THIEL G., WILSON D.R., DIBONA G.F. and OKEN D.E.
The prevention of acute renal failure in the rat by long terme saline loading. A possible role of the renine-angiotensine axis.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 1969-131-610

45 - MONTOREANO R., MOUZET M.T., CUNARRO J., RUIZ-GUINAZU A.

Prevention of the initial oliguria of acute renal failure by the administration of furosémide.

Postgrad. Med. J. 1971 (April suppl.) 7

46 - MUSTALA O. et TOIVENEN S.

Comparaison of the diabetogenic effect of chlorothiazide and furosemide.

Ann. Med. Intern. Fenn. 1965-54-75

47 - MUTH R.G.

Furosemide in severe renal insufficiency

Postgrad.Med.J. 1971 (April suppl.) 21

48 - MUTH R.G.

Diuretic properties of furosemide in renal disease.

Ann. Int. Med. 1968-69-249

49 - MUTH R.G.

Diuretic response to furosemide in the presence of renal insufficiency.

J.A.M.A. 1966-195-1066

50 - OLMER M., GRANDVUILLEMIN M., SALVADORI J.M.

Intérêt du furosémide dans les oligo-anuries des nephropathies aigües et chroniques.

Nouv.Presse Med. 1972-1-270

51 - PERLMUTTER M., GROSSMAN S.L., ROTTENBERG S. and DOBKIN G.

Urine-serum uréa nitrogen ratio.

J.A.M.A. 1959-170-1533

52 - POWERS S.R., BOBA A., HOSTNIK W., STEIN A.

Prevention of post operative acute renal failure with mannitol in 100 cases.

Surgery 1964-55-15

53 - RADO J.P., TAKO J., SZABO T.
Site of action of furosemide
J. CLin. Pharm. 1967-7-142

54 - RAPIN M., POCIDALO J.J. et AMIEL C.
Existe-t-il une insuffisance fonctionnelle rénale par acidose ou alcalose ?
In : actualités néphrologiques de l'hopital Necker
Paris 1962 Ed. Flammarion p.101

55 - SCHRODER K., GESSLER U.
The influence of mannitol, ethacrynic acid and furosémide on glomerular filtration in experimental acute renal failure.
Postgrad.med. J.1971 (April suppl.) II

56 - SCHWAETZ G.H., DAVID D.S., RIGGIO R.R., STENCEL K.H., RUBIN R.L.
Ototoxicity induced by furosemide
New.Engl.J.Med. 1970-25-282

57 - STASON W.B., CANNON P.J., HEINEMANN H.O. and LARAGH J.H.
Furosemide. A clinical evaluation of its diuretic action.
Circ. 1966-34-910

58 - STONE A.M., STHAL W.M.
Effect of ethacrynic acid and furosemide on renal function in hypovolemia.
Ann. Surg. 1971-174-1

59 - SULLIVAN J.F., KREISBERGER C. ans MITTAL A.K.
Use of furosemide in the oliguria of acute and chronic renal failure.
Postgrad.Med. J. 1971 (April suppl.) 26

60 - SUKI W., RECTOR F.C., SELDIN D.W.
The site of action of furosemide and other sulfonamide diuretics in the dog.
J.Clin.Invest. 1965-44-1458

61 - TESCHAN P.E., BAXTER C.R., O'BRIEN T.F., FREYHOF J.N. and HALL W.H.

Prophylactic hemodialysis in the treatment of acute renal failure.

Ann. Intern.Med. 1960-53-992

62 - TESCHAN P.E. and LAWSON N.L.

Studies in acute renal failure. Prevention by osmotic diuresis, and observations of plasma and extracellular volume expansion.

Nephron 1966-3-1

63 - VANDER J.A., CARLSON J.

Mechanism of the effects of furosemide on renin secretion in anesthetized dogs.

Circ.Res. 1969-25-145

64 - VORBURGER C.

Propriétés et mode d'action du furosémide

J.Urol.Nephrol.(Paris) 1966-72-581

65 - VORBURGER C.

The acute effect of the diuretic furosemide on the glomerular filtrate, renal hemodynamics, excretion of urea, sodium, calcium and potassium and the oxygen consumption of the kidney.

Klin.Wschr. 1964-42-833

66 - WIGAND M.E., HEIDLAND A.

Ototoxic side effect of high doses of furosemide in patients with uraemia.

Postgrad.Med. J. 1971 (April suppl.) 47

67 - WILSON D.R., THIEL G., ARCE M.L., OKEN D.E.

The role of the concentration mechanism in the delopment of acute renal failure. Micropuncture studies using diabetes insipidus rats.

Nephron 1969-6-128

68 - WILSON D.R., THIEL G., ARCE M.L., and OKEN D.E.

Glycerol induced hemoglobinuric acute renal failure in the rat

III. Micropuncture study of the effects of mannitol and isotonic saline on individual nephron function.

Nephron. 1967-4-337

69 - ZECH P., BOULETREAU P., MOSKOVTCHENKO J., FAVRE-BULLE S., BERUARD M., TRAEGER J.

Problèmes infectieux des insuffisances rénales aigües.

In : Actualités néphrologiques de l'hopital Necker

1971 Ed.Flammarion p.245

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Académie de PARIS

Robert MALLET.

VU

Le Doyen de la Faculté de Médecine
de CRETEIL

M. RAPIN

VU

Le Président de Thèse

M. GOULON